



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA DOENÇA MIXOMATOSA DA
VÁLVULA MITRAL ATRAVÉS DA MEDIÇÃO DA VELOCIDADE DO FLUXO TRANSMITRAL

VANESSA MARCOS DA FONSECA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

ORIENTADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutora Sandra de Oliveira Tavares de Sousa Jesus

2016

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DA GRAVIDADE DA DOENÇA MIXOMATOSA DA
VÁLVULA MITRAL ATRAVÉS DA MEDIÇÃO DA VELOCIDADE DO FLUXO TRANSMITRAL

VANESSA MARCOS DA FONSECA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

ORIENTADOR

Doutor José Henrique Duarte Correia

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutora Sandra de Oliveira Tavares de Sousa Jesus

2016

LISBOA

*Á minha avó Elísa, que infelizmente não teve a oportunidade
de me ver terminar o curso, como tanto queria.*

Agradecimentos

Do fundo do meu coração, agradeço a todos aqueles que me ajudaram ao longo do meu percurso académico. Todos tiveram o seu papel e agradeço pelo simples facto de terem estado presentes.

Ao meu orientador, prof. Sales Luís, obrigada pela experiência enriquecedora, pela oportunidade de trabalhar consigo e, acima de tudo, pela paciência. Nunca me esquecerei desta experiência.

À Dra. Ana Paula Carvalho, obrigada pela palavra amiga, pelos conselhos e pelos ensinamentos. É sem dúvida uma pessoa especial que irei para sempre levar no meu coração.

À Olinda, um obrigada pelas gargalhadas que me arrancou tão facilmente, tornando o estágio muito mais fácil e divertido.

Aos meus colegas com quem tive a oportunidade de conviver, obrigada pelo companheirismo e pelo que aprendi convosco.

À minha companheira de casa, Francisca obrigada por fazeres parte desta experiência e para toda a minha vida a partir de agora. Contigo aprendi muito sobre as pessoas e a vida. Bem sabemos que nem sempre foi fácil, mas guardo tudo no meu coração.

À minha colega de estágio, Mariana, obrigada por tornares o estágio muito mais espetacular. Tenho a certeza que sem ti nunca teria sido uma experiência tão divertida e proveitosa.

Aos meus amigos, obrigada pelos momentos de desconpressão que me proporcionaram.

Aos meus pais, obrigada pelo apoio incondicional que demonstraram, obrigada pelo esforço financeiro que fizeram para que eu pudesse terminar a faculdade e obrigada por me facilitarem tanto a vida. Amo-vos.

Ao meu namorado, Diogo, obrigada por seres o meu pilar. Sem o teu amor e apoio incondicionais, a tua compreensão e o teu abraço nada disto seria possível. Amo-te mais que tudo nesta vida.

À família do meu namorado, que eu também considero minha, obrigada por me facilitarem a vida, permitindo que me focasse mais nos estudos.

Diagnóstico e classificação da gravidade da doença mixomatosa da válvula mitral através da medição da velocidade do fluxo transmitral

Resumo

A doença mixomatosa da válvula mitral (DMVM) é a doença cardíaca adquirida mais comum no cão adulto. O diagnóstico da DMVM é relativamente fácil, contudo com a perspetiva das novas técnicas de correção cirúrgica e com a necessidade de sistematicamente adaptar a terapêutica médica ao quadro clínico, torna-se fundamental a existência de um sistema de diagnóstico que permita estadiar os doentes em função da gravidade da doença.

Com este estudo pretendeu-se verificar se a velocidade do pico E, a velocidade do pico A e o rácio E/A permitem complementar o diagnóstico da DMVM, bem como determinar a sua gravidade. Para tal, foram alvo de estudo 47 cães, sendo que 13 foram incluídos no grupo controlo e 34 no grupo teste, estes últimos divididos por grupos de acordo com a classificação da ACVIM para a gravidade da DMVM.

Não foi encontrada correlação entre alguma das variáveis (idade, frequência cardíaca, fração de ejeção, fração de encurtamento, rácio AE/Ao e velocidade do jato de regurgitação mitral) e a velocidade do fluxo transmitral (Picos E e A e rácio E/A). No entanto, observou-se que existiam diferenças entre os vários grupos no que diz respeito ao pico E e ao rácio E/A. Estabeleceu-se ainda um *cutoff* de 0,75 m/s para o pico E para diagnóstico de DMVM, que apresenta uma sensibilidade de 73,5% e uma especificidade de 53,8%. Foi, assim, possível concluir que a medição da velocidade do fluxo transmitral, em particular do pico E, pode contribuir para o diagnóstico como informação complementar, mas não ser considerado um isoladamente e sim integrado na restante avaliação diagnóstica.

Palavras-chave: doença mixomatosa da válvula mitral, regurgitação mitral, ecocardiografia, cão, onda E, onda A.

Diagnosis and severity classification of the mixomatous mitral valve disease through the measurement of the transmitral flow velocity

Abstract

Mixomatous mitral valve disease (MMVD) is the most common acquired cardiac disease in the adult dog. With the new techniques of surgical correction and the necessity of adapting the medical treatment to the clinical condition, it became fundamental to create a diagnostic method that allows the staging of the disease. In this study, E wave velocity, A wave velocity and E/A ratio were evaluated and whether or not these criteria allowed the diagnosis of DMVD, as well as a grading of its severity, was determined. The study comprised 47 dogs, 13 in the control group and 34 in the test group, the latter were subdivided in groups according to the severity classification of the ACVIM. A correlation between the studied items (age, cardiac frequency, ejection fraction, shortening fraction, AE/AO ratio and regurgitant jet velocity) and the transmitral flow velocity (E wave, A wave and E/A ratio) was not found. In spite of this, there were differences between groups regarding E wave and E/A ratio. A cutoff point of 0,75 m/s was established for the E wave velocity for the diagnosis of DMVD, which has a sensitivity of 73,5% and a specificity of 53,8%. Therefore, it is possible to conclude that the measurement of the transmitral flow velocity, particularly of the E wave velocity, can contribute to the diagnosis, but should be used together with other diagnostic information.

Key-words: myxomatous mitral valve disease, mitral regurgitation, echocardiography, dog, E wave, A wave.

Índice Geral

Agradecimentos.....	iii
Resumo	v
Abstract	vi
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	xii
Lista de Símbolos	xiii
1. Relatório de Estágio.....	1
1.1. O Instituto Veterinário do Parque.....	1
1.2. Atividades desenvolvidas e casuística no IVP	1
2. Revisão Bibliográfica: Doença Mixomatosa da Válvula Mitral	7
2.1. Introdução	7
2.2. Estrutura e Função da válvula mitral.....	7
2.3. Alterações anatomopatológicas.....	8
2.4. Alterações histopatológicas	9
2.5. Epidemiologia.....	9
2.6. Etiologia.....	10
2.7. Fisiopatologia	13
2.8. Quadro Clínico.....	16
2.8.1. História Clínica.....	16
2.8.2. Exame Físico	17
2.8.3. Doença Mixomatosa da Válvula Mitral ou Doença Respiratória Primária	18
2.9. Diagnóstico.....	19
2.10. Classificação da gravidade da DMVM	23
2.11. Avaliação da Gravidade da DMVM	24
2.12. Terapêutica	29
2.13. Prognóstico	33
3. Estudo Clínico.....	37
3.1. Objetivos	37
3.2. Materiais e Métodos	37
3.2.1. Amostra populacional	37
3.2.2. Exame de estado geral e exame ecocardiográfico.....	38
3.2.3. Divisão da amostra por grupos e por classes de gravidade da DMVM.....	38
3.2.4. Análise estatística	39
3.3. Resultados	40
3.3.1. Caracterização da amostra populacional	40
3.3.2. Frequência cardíaca (FC)	42
3.3.3. Fração de encurtamento (FS) e Fração de ejeção (FE)	42
3.3.4. Rácio AE/Ao	43
3.3.5. Velocidade do fluxo de regurgitação mitral	43
3.3.6. Pico E	44

3.3.7. Pico A	45
3.3.8. Rácio E/A.....	45
3.3.9. Correlação entre os parâmetros medidos	49
3.4. Discussão	49
3.4.1. Caracterização epidemiológica da amostra.....	49
3.4.2. Frequência cardíaca	50
3.4.3. Fração de encurtamento (FS) e fração de ejeção (FE)	51
3.4.4. Rácio AE/Ao	52
3.4.5. Velocidade do fluxo de regurgitação mitral.....	52
3.4.6. Pico E	53
3.4.7. Pico A	54
3.4.8. Rácio E/A.....	54
3.5. Limitações	55
3.6. Conclusão	56

Índice de figuras

Figura 1 - Medição da velocidade do jato de regurgitação mitral através do modo Doppler contínuo num cão de raça indeterminada, macho, 12 anos, incluído no grupo teste, classe C crónico.....	46
Figura 2 - Medição do pico de velocidade da onda E através do modo Doppler pulsátil. A – Retriever do Labrador, macho, 7 anos, incluído no grupo controlo. B – Spitz alemão pequeno, fêmea, 9 anos, incluído no grupo teste, classe B2. C – Raça indeterminada, macho, 12 anos, incluído no grupo teste, classe C crónico.....	46

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Distribuição dos casos por espécie (frequência relativa em percentagem).....	2
Gráfico 2 - Distribuição da população felina por idade (frequência relativa em percentagem)	2
Gráfico 3 - Distribuição da população canina por idade (frequência relativa em percentagem).....	3
Gráfico 4 - Tipo de consulta (frequência relativa em percentagem).....	3
Gráfico 5 - Tipos de consulta de casuística própria (frequência relativa em percentagem) ...	4
Gráfico 6 - Tipos de Ecografia (frequência relativa em percentagem)	4
Gráfico 7 - Distribuição das cirurgias acompanhadas por área cirúrgica (frequência relativa em percentagem).....	5
Gráfico 8 - Média e desvio padrão do pico E.....	47
Gráfico 9 - Média e desvio padrão do pico A.....	47
Gráfico 10 - Média e desvio padrão do rácio E/A	48
Gráfico 11 - Curva ROC para o pico E, pico A e rácio E/A	48
Gráfico 12 - Matriz de dispersão de idade: peso : FS : FE : FC : AE/Ao : velocidade do fluxo de regurgitação : pico E : pico A: rácio E/A	49

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Classificação da DMVM de acordo com a gravidade (Atkins et al., 2009).....	24
Tabela 2 - Resumo dos animais envolvidos no estudo divididos de acordo com o gênero, grupo e classe.	41
Tabela 3 - Média de idade de acordo com o gênero e classe de gravidade da DMVM (valores aproximados à centésima)	41
Tabela 4 - Média e limites inferior e superior da idade de acordo com a classe de gravidade da DMVM (valores aproximados à centésima).....	41
Tabela 5 - Média e desvio padrão da frequência cardíaca (FC) considerando os vários grupos (valores aproximados à centésima).....	42
Tabela 6 - Médias e desvios padrão da FS e da FE de acordo com os diferentes grupos (valores aproximados à centésima)	43
Tabela 7 - Médias e desvios padrão do rácio AE/Ao de acordo com os grupos e as classes de gravidade da DMVM (valores aproximados à centésima)	43
Tabela 8 - Médias e desvios padrão da velocidade do jato de regurgitação consoante a classe de gravidade da DMVM (valores aproximados à centésima)	44
Tabela 9 - Média e desvio padrão para o pico E, pico A e E/A, separado por grupos (valores aproximados à centésima).....	47
Tabela 10 - Área sob a curva para o pico E, o pico A e o rácio E/A (valores aproximados à centésima).	48

Lista de Siglas e Abreviaturas

2D	Duas dimensões ou Bidimensional
ACVIM	<i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>
ADH	Hormona antidiurética
AE/Ao	Rácio entre diâmetro do átrio esquerdo e diâmetro da aorta
AUC	Área sob a curva
(Modo) B	Bidimensional
CDI	Color Doppler Imaging
CWD	Continue Wave Doppler
DMVM	Doença Mixomatosa da Válvula Mitral
E/A	Rácio entre velocidade do pico E e a velocidade do pico A
ECA	Enzima de conversão da angiotensina
ECG	Eletrocardiografia
F	Fêmea
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
FS	Fração de encurtamento
IBM	<i>International Business Machines</i>
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ICCE	Insuficiência Cardíaca Congestiva Esquerda
IVP	Instituto Veterinário do Parque
LSD	<i>Least Significant Difference</i>
M	Macho
(Modo) M	Monodimensional
MLAP	Pressão média do átrio esquerdo
MMVD	Myxomatous Mitral Valve Disease
MMP-2	Metaloproteinase da matriz – 2
NT-proANP	N-terminal do péptido natriurético atrial
NT-proBNP	N-terminal do péptido natriurético cerebral
PISA	Área Superficial da Isovelocidade Proximal
PVM	Prolapso Válvula Anterior
PWD	<i>Pulsed Wave Doppler</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
S3	Terceiro ruído cardíaco
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging</i>
VC	<i>Vena contracta</i>
V-VI/VI	Cinco a seis em seis

Lista de Símbolos

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
=	Igual
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
/	ou
m/sec	Metros por segundo
mmHg	Milímetros de mercúrio
p	Valor de significância

1. Relatório de Estágio

1.1. O Instituto Veterinário do Parque

O estágio de final de curso foi realizado no Instituto Veterinário do Parque (IVP), que é uma clínica médico-veterinária que se localiza no número 61 da Rua Castilho, em Lisboa. A sua diferenciação na clínica veterinária, em particular na área de cardiologia e de cirurgia leva-a a receber inúmeros casos referenciados por outros médicos veterinários, provenientes de todo o território nacional, o que contribui para a formação do estagiário.

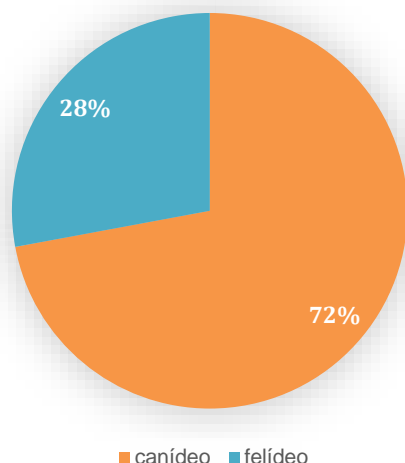
O corpo clínico do IVP é constituído pelo Professor Doutor José Paulo Sales Luís e pela Doutora Ana Paula Carvalho, que contam com o auxílio de duas funcionárias, a Dona Olinda e a Dona Anabela.

A clínica possui uma sala de cirurgia, duas salas de consulta, uma sala de esterilização de material, uma sala de internamento, uma sala de espera, uma receção e outras divisões anexas. O horário de funcionamento e de abertura ao público é de segunda a sexta das 11 horas às 13 horas e das 15 horas às 20 horas e aos sábados das 10:30 às 13 horas. Durante o seu funcionamento de segunda à sexta, o período das 13 às 15 horas é usado para a realização de cirurgias, aproveitando-se, deste modo, o ambiente mais calmo que se cria com o encerramento à hora de almoço.

1.2. Atividades desenvolvidas e casuística no IVP

O estágio curricular no IVP decorreu de 7 de Setembro de 2015 a 19 de Fevereiro de 2016, período durante o qual houve a oportunidade de assistir a cerca de 800 consultas. Destas, cerca de 72% foram a animais da espécie canina e os restantes 28% a felinos (gráfico 1). Durante este estágio foi ainda possível assistir a uma consulta a um coelho e uma a um canário. Neste contexto, considerou-se apenas as consultas de cães e gatos para o estudo da casuística.

Gráfico 1- Distribuição dos casos por espécie (frequência relativa em percentagem)



Em ambos os grupos assistiu-se a uma distribuição relativamente equitativa dos casos por género, sendo que na espécie felina registaram-se 50% de fêmeas, bem como de machos, e na espécie canina registaram-se 49% de casos correspondentes a fêmeas e 51% a machos.

Considerando três grupos de classe etária – menos de 1 ano, entre 1 e 10 anos e com mais de 10 anos –, a distribuição de idades também não variou muito entre cão e gato. Em ambas as espécies, a classe etária predominante é a de 1 a 10 anos de idade, seguida pela classe dos indivíduos geriátricos, com mais de 10 anos (gráficos 2 e 3).

Gráfico 2 - Distribuição da população felina por idade (frequência relativa em percentagem)

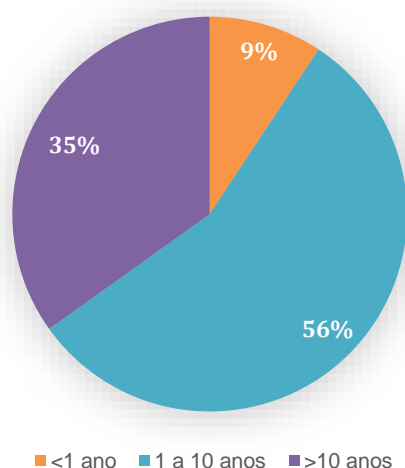
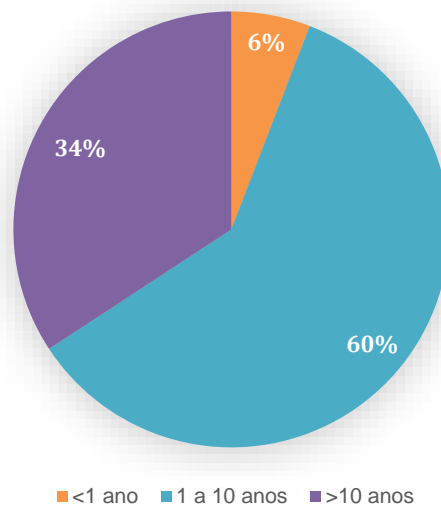


Gráfico 3 - Distribuição da população canina por idade (frequência relativa em percentagem)



Por uma questão de organização, criaram-se categorias de consultas de acordo com o motivo de consulta: consulta de casuística própria, consulta de referência e cirurgia (gráfico 4). Dentro das consultas de casuística própria, considerou-se ainda as seguintes categorias: consulta de segunda opinião, consulta normal, vacinação e tratamento (gráfico 5). Nas consultas, a função do estagiário era conter os animais, fazer o exame físico e administrar vacinas e qualquer tratamento necessário.

Gráfico 4 - Tipo de consulta (frequência relativa em percentagem)

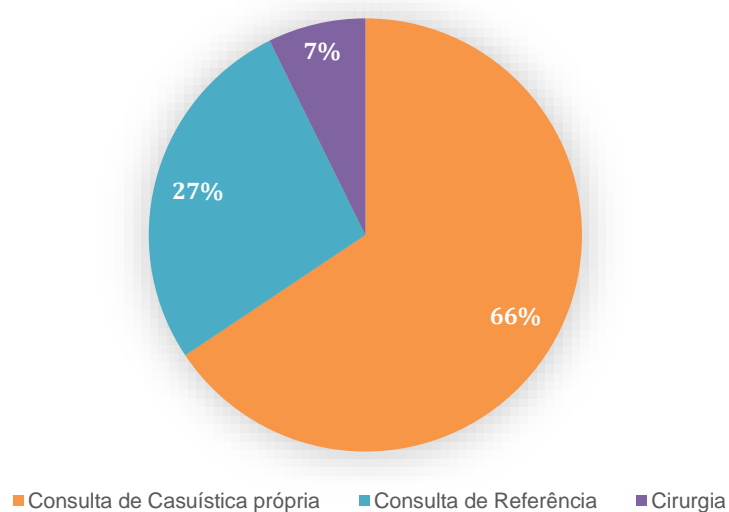
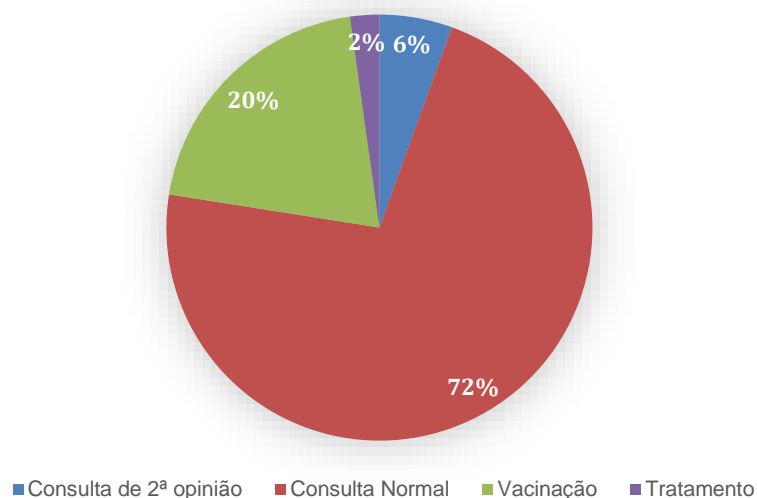


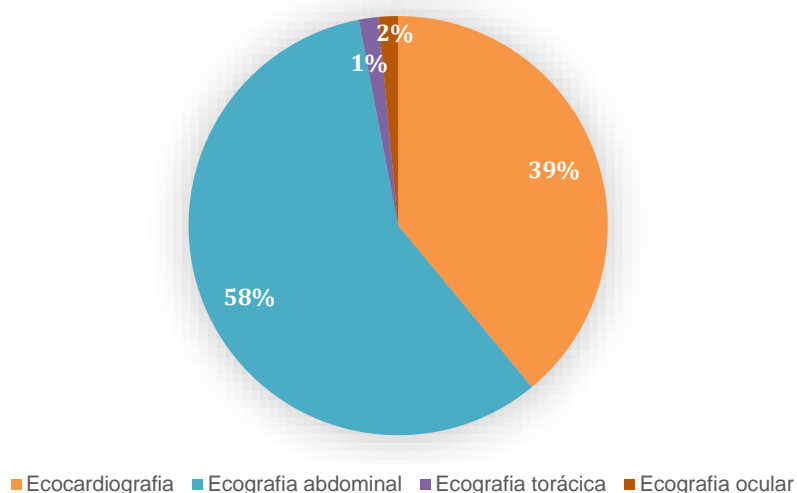
Gráfico 5 - Tipos de consulta de casuística própria (frequência relativa em percentagem)



Quanto às consultas de referência, a sua grande maioria dizia respeito a requisições para exames complementares, nomeadamente ecografia. Para este efeito, o IVP possui dois ecógrafos, sendo um deles mais utilizado na ecografia abdominal, pélvica e ocular e o outro na ecocardiografia. Foram realizadas mais de 300 ecografias, sendo que a maior parte (58%) foram ecografias abdominais, 39% foram ecocardiografias e os restantes 3% corresponderam a ecografia ocular e torácica (gráfico 6).

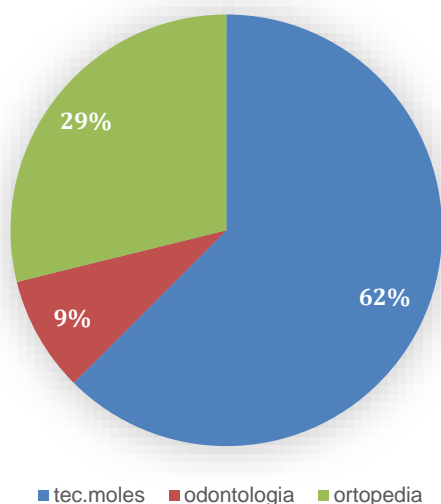
O papel dos estagiários durante os exames ecográficos consiste em fazer a contenção dos animais e preencher a ficha de exame com os dados do animal. Além disso, foram realizados pelo estagiário algumas ecografias abdominais e ecocardiografias sob orientação do Professor Doutor L.P. Sales Luís.

Gráfico 6 - Tipos de Ecografia (frequência relativa em percentagem)



A maioria das cirurgias foram de tecidos moles, que incluiu esterilizações e cirurgias de exérese de nódulos ou massas de tecido neoformado com diagnóstico definitivo ou presuntivo de neoplasia. Segue-se, por ordem de frequência, a cirurgia ortopédica e a cirurgia odontológica, nomeadamente a destartarização (gráfico 7).

Gráfico 7 - Distribuição das cirurgias acompanhadas por área cirúrgica (frequência relativa em percentagem)



Nesta área, o estagiário tem a responsabilidade de preparar a sala de cirurgia, o material cirúrgico, monitorizar a anestesia e administrar a medicação pré- e pós-cirúrgica, ajudar na cirurgia e acompanhar o animal no pós-cirúrgico. Para além disso, foi ainda possível realizar orquiectomia em gatos e cães e uma ovariectomia em gata, sempre sob supervisão.

2. Revisão Bibliográfica: Doença Mixomatosa da Válvula Mitral

2.1. Introdução

A Doença Mixomatosa da Válvula Mitral (DMVM) é uma doença degenerativa crônica adquirida e progressiva da válvula mitral (Haggstrom, Pedersen & Kvart, 2004), que provoca o espessamento dos folhetos valvulares e consequente insuficiência valvular (Boswood, 2008; Petric, 2015), isto é, má coaptação dos folhetos valvulares durante a sístole (Ebisawa et al., 2013).

Tem inúmeras designações, entre elas endocardiose, doença degenerativa crônica da válvula mitral, doença crônica da válvula mitral, fibrose crônica da válvula mitral, esclerose nodular senil, degenerescência mixóide e insuficiência da válvula mitral (Abbott, 2000; Borgarelli & Buchanan, 2012; Abbott, 2016)

Contudo, a degenerescência mixomatosa não é exclusiva da válvula mitral – qualquer válvula intracardíaca pode ser afetada. No cão, está descrita uma incidência por válvula de 62% para a válvula mitral, 32,5% para válvulas mitral e tricúspide simultaneamente e 1,3% para válvula tricúspide isoladamente. As válvulas pulmonar e aórtica são menos frequentemente afetadas (Haggstrom et al., 2004).

2.2. Estrutura e Função da válvula mitral

A válvula mitral tem como função evitar a regurgitação de sangue para o átrio esquerdo durante a sístole ventricular, assegurando assim que a força de contração do ventrículo resulte num fluxo de sangue para a aorta. Para que tal aconteça, são várias as estruturas que trabalham em sinergia para garantir a sua eficácia: dois folhetos (anterior e posterior) e estruturas de suporte – músculos papilares ventriculares esquerdos, cordas tendinosas e o anel mitral. O anel mitral é um anel fibroso, constituído por uma rede de elastina, colagénio denso e cartilagem, que forma a junção atrioventricular, sendo onde a base dos folhetos da válvula mitral está implantada (Abbott, 2000; Fox, 2012; Abbott, 2016).

Os folhetos não alterados são como folhas finas e translúcidas de tecido conjuntivo, cobertos por endocárdio. As extremidades livres dos folhetos na face ventricular têm uma superfície ligeiramente rugosa que corresponde exatamente à zona de inserção das cordas tendinosas, que fazem a sua ligação aos músculos papilares do ventrículo esquerdo e impedem o prolapso dos folhetos para o átrio aquando da sístole (Abbott, 2000; Fox, 2012; Abbott, 2016). Pelo contrário, a superfície atrial dos folhetos é geralmente lisa e suave (Fox, 2012).

De acordo com Gross e Kugel (1931), os folhetos valvulares são constituídos, por quatro camadas: *atrialis*, *ventricularis*, *spongiosa* e *fibrosa*. As primeiras duas camadas são as camadas que estão em relação com a câmara cardíaca correspondente e que são constituídas por endotélio e pelo subendotélio imediatamente subjacente, que inclui fibroblastos, fibras de colagénio dispersas e uma camada fina abundante de fibras de elastina, o que confere viscoelasticidade ao folheto. Adicionalmente, a *atrialis* tem também músculo liso (Petric, 2015). A *spongiosa* é uma camada fina de tecido conjuntivo laxo com células intersticiais, poucas fibras e rico glicosaminoglicanos e proteinoglicanos, permitindo contrariar as forças compressivas. A *fibrosa* é a camada mais espessa e é composta por colagénio denso, que é contínuo com colagénio das cordas tendinosas, conferindo força tênsil ao folheto (Borgarelli & Buchanan, 2012; Connell, Han & Gran-Allen, 2012; Orton, Lacerda & MacLea, 2012).

Por sua vez, as cordas tendinosas dos folhetos anterior e posterior definem ambas o movimento valvular, com particular importância para as cordas anteriores. Em conjunto estas estruturas previnem o prolapso e regurgitação da válvula mitral e melhoram a função sistólica do ventrículo esquerdo por redução da sobrecarga regional e preservando a geometria ventricular. Consoante o local de inserção, as cordas tendinosas são classificadas em primárias, secundárias e terciárias, sendo as últimas pouco comuns no cão. A secção de uma corda primária provoca regurgitação mitral aguda, enquanto que a secção de uma corda tendinosa secundária ou terciária é de menor relevância, já que estas são sujeitas a menor tensão (Fox, 2012).

Por último, são os músculos papilares que, ao contraírem, contribuem para a abertura da válvula mitral durante o relaxamento isovolumétrico e, ao relaxarem, permitem o encerramento da válvula no fim da diástole (Fox, 2012). Portanto, o encerramento da válvula mitral é um processo passivo. Num animal saudável, a coaptação dos folhetos é completa e há muito pouco ou nenhum refluxo de sangue pelo orifício valvular. Desta forma, a válvula mitral saudável assegura que todo o sangue é ejetado para a aorta (Abbott, 2016).

2.3. Alterações anatomopatológicas

O aspeto macroscópico da válvula mitral varia consoante o estadio da doença valvular (Haggstrom et al., 2004; Wesselowski, Borgarelli, Mencioti & Abbott, 2015; Haggstrom, Kvart & Pedersen, 2010), mas em geral os folhetos apresentam-se opacos, espessados e com nódulos, inicialmente apenas no seu terço distal, mas que se estendem a todo o folheto posteriormente (Abbott, 2000; Fox, 2012). Estas deformações nodulares são geralmente mais evidentes no folheto anterior da válvula mitral (Chetboul & Tissier, 2012). As cordas tendinosas surgem mais alongadas e podem estar ruturadas (Abbott, 2000; Abbott, 2016).

Nos casos ligeiros as lesões podem não ser evidentes, mas nos estadios mais avançados a fibrose secundária é bem explícita (Haggstrom et al., 2004). Inicialmente as alterações observadas podem incluir apenas o alongamento das cordas tendinosas e o espessamento dos folhetos, com áreas que fazem protrusão para o átrio (Haggstrom et. al., 2010), lesões estas que são particularmente evidentes nas extremidades livres dos folhetos, onde as cordas tendinosas primárias se fixam. No entanto, com a evolução as lesões coalescem e o processo torna-se difuso, as extremidades dos folhetos tornam-se tão espessas que adquirem um perfil arredondado, retraem os seus bordos, entram em contacto com o endocárdio ventricular e podem, em casos muito avançados, invadir o espaço atrial, determinando um prolapso mitral (Fox, 2012; Abbott, 2016). Também as cordas tendinosas surgem espessadas, quer apenas junto à inserção do folheto ou na sua totalidade, com possibilidade de rutura (Fox, 2012).

Adicionalmente, pode surgir também a dilatação do anel mitral (Buchanan, 1977; Wesselowski et al., 2015).

2.4. Alterações histopatológicas

A DMVM é conhecida histologicamente como uma degenerescência mixomatosa e é caracterizada por alterações nos constituintes celulares e na matriz intercelular dos folhetos valvulares e das cordas tendinosas. Caracteriza-se pela acumulação de mucopolissacáridos nas camadas *spongiosa* e *fibrosa* dos folhetos da válvula mitral (Abbott, 2000; Atkins et al., 2009). Na camada *spongiosa* os miofibroblastos proliferam, tornando esta camada mais proeminente e com aspeto de tecido mesenquimatoso, daí a designação de “mixomatosa” (Haggstrom et al., 2004; Petric, 2015). Por outro lado, a *fibrosa* degenera com o curso da doença (Petric, 2015). Em estadios muito avançados pode ser, de facto, difícil distinguir as camadas *spongiosa* e *fibrosa* (Fox, 2012). Adicionalmente, a fibrose da válvula também está presente, mas não é uma característica histológica dominante (Abbott, 2016).

2.5. Epidemiologia

A doença mixomatosa da válvula mitral é a doença cardíaca adquirida mais frequente em cães adultos, sendo mais prevalente na população geriátrica (Haggstrom et al., 2004; Abbott, 2016). De facto, sendo uma doença crónica, a prevalência aumenta com a idade (Haggstrom et al., 2004) e sabe-se que mais de 30% dos cães de raças pequena com idade igual ou superior a 10 anos demonstra sinais clínicos de DMVM (Borgarelli & Haggstrom, 2010) e aproximadamente 75% dos cães com mais de 16 anos apresentam a doença

(Haggstrom et al., 2010). Porém, animais jovens também podem ser afetados, principalmente os Cavalier King Charles Spaniel e os Bull Terrier, embora a prevalência seja substancialmente menor (Haggstrom et al., 2010; Fox, 2012).

Afeta frequentemente cães de raça pequena, especialmente raças condrodistróficas (Abbott, 2000). Entre as raças predispostas estão os Caniches, Yorkshire Terrier, Chihuahuas, Cavalier King Charles Spaniel, Shnauzer médio e Shnauzer miniatura, Cocker Spaniel, Pincher miniatura, Pequinês, Shi-Tzu, Papillon e Baixote (Haggstrom et al., 2010; Borgarelli et al., 2012; Petric, 2015; Abbott, 2016). No entanto raças grandes também podem ser afetadas, como é exemplo o Dobermann (Petric, 2015) e do Pastor Alemão (Borgarelli et al., 2004).

No que diz respeito ao gênero, alguns estudos apontam para uma maior prevalência da doença nos machos (Haggstrom et al., 2010; Abbott, 2016), bem como uma progressão mais célere comparando com as fêmeas, como é o caso de um estudo dinamarquês realizado em 190 Baixotes (Olsen, Fredholm & Pedersen, 1999). No entanto, no seu estudo, Borgarelli et al. (2008) não encontrou maior risco de mortalidade nos machos quando comparados com fêmeas.

De facto, são vários os estudos que pretendem avaliar a prevalência da doença na população canina, mas com variações dependendo da distribuição demográfica das raças, da faixa etária considerada e se o estudo é baseado em achados *pos-mortem* ou clínicos. Também os resultados em diferentes estudos com o mesmo modelo variam (Borgarelli & Buchanan, 2012). No entanto, pode-se concluir, do conjunto de estudos realizados até à data, que a prevalência é elevada, estimando-se que represente 75 a 80% das doenças cardíacas caninas (Haggstrom, et al., 2004; Haggstrom et al., 2010), sendo substancialmente mais elevada em determinadas raças, particularmente nos Cavalier King Charles Spaniel, em que cerca de 90% dos indivíduos desenvolvem DMVM por volta dos 10 anos de idade. Aproximadamente 30% dos cães com DMVM progridem para regurgitação mitral e eventualmente insuficiência cardíaca (Borgarelli & Haggstrom, 2010).

2.6. Etiologia

Na realidade a etiologia da DMVM é desconhecida, mas são muitas as teorias referidas, umas mais expressivas que outras.

Tendo em conta que a DMVM afeta frequentemente raças condrodistróficas, foi sugerido que a doença seja uma manifestação de um quadro generalizado de alterações do tecido conjuntivo (Abbott, 2000; Haggstrom et al., 2004; Borgarelli & Buchanan, 2012; Abbott, 2016), assim como acontece no Homem, em que a doença que mais se assemelha à DMVM do cão, o prolapso da válvula mitral, ocorre associada a uma variedade de distúrbios no

tecido conjuntivo, deformações do esqueleto craniofacial e deformações congênitas torácicas (Haggstrom et al., 2004). Pouco se sabe sobre este tipo de associações em cães, mas em 1999 Olsen, Fredholm & Pedersen fizeram referência a uma relação entre o prolapso da válvula mitral (PVM) e a presença de um tórax achatado lateralmente em Baixotes, colocando a hipótese de que um estreitamento do tórax pode levar a aprisionamento do coração, o que por sua vez poderia predispor a PVM e DMVM.

De facto, novos estudos têm sido feitos considerando que os cães mais afetados são de porte pequeno e *toy*, o que coloca a hipótese da influência de um maior rácio tamanho cardíaco/tamanho corporal, quando comparando com raças grandes. Para além disso, sabe-se que muitos dos genes que afetam o crescimento esquelético também afetam o crescimento cardíaco. Adicionalmente, genes que são necessários para a formação normal das válvulas cardíacas encontram-se perto do *loci* de crescimento corporal. Portanto, é possível considerar que todas as raças pequenas partilham informação genética que associa o crescimento corporal com genes que aumentam a suscetibilidade para a DMVM (Parker & Kilray-Glynn, 2012).

Outra semelhança entre raças pequenas para além do porte é a longevidade. Na realidade, cães de pequeno porte têm maior longevidade que os de porte grande, sendo por isso a idade também apontada como um fator importante. Estudos em válvulas mitrais de seres humanos e suínos demonstraram que há uma redução da densidade celular da válvula em todas as camadas, há maior expressão de proteoglicanos, ocorre remodelação do colagénio e diminuição da elastina (Connell et al., 2012). Mecanicamente, as válvulas também sofrem alteração com a idade, nomeadamente, a rigidez da válvula aumenta, há redução da extensibilidade e aumento do relaxamento de tensão. Em termos de inervação, um estudo demonstrou que a densidade axonal na válvula mitral diminuiu substancialmente em cães com mais de 10 anos de idade, quando comparados com cães de 6 a 12 meses e de 5 anos. Contudo não conseguiu provar a existência de uma relação direta entre a densidade de inervação e o desenvolvimento da DMVM (Culshaw et al., 2010).

Outra hipótese de melhor aceitação refere que a degenerescência valvular resulta duma resposta ao repetido impacto nas extremidades da válvula mitral, o que causa má oclusão e movimento valvular anormal, que por sua vez causa a regurgitação (Connell et al., 2012).

Portanto, a idade parece ser um determinante na prevalência da doença; contudo, é questionável que a longevidade por si só seja um fator predisponente, até porque embora os sinais de DMVM se revelem após os 9 anos, a disfunção valvular já é detetada ecograficamente antes dos 4 anos (Parker & Kilray-Glynn, 2012).

Contudo, é a heritabilidade que é atualmente o principal fator apontado como responsável pelo aparecimento da DMVM, isto porque existe uma grande prevalência da doença em determinadas raças. Foram efetuados dois estudos que fornecem evidência científica de que a genética tem um papel importante na etiologia da doença, um em Cavalier King

Charles Spaniel e outro em Baixotes (Abbott, 2000; Haggstrom et al., 2010; Madsen et al., 2011). Os indivíduos destas raças podem demonstrar sinais de DMVM tão cedo como ao ano de idade, sendo a média da idade de diagnóstico de 6,5 anos, enquanto a média noutras raças é de 12 anos (Connell et al., 2012).

É igualmente aceite que a DMVM tem uma heritabilidade poligénica, isto é, múltiplos genes estão envolvidos, havendo um limiar que tem que ser alcançado para que a doença se expresse. Os machos têm um limiar mais baixo que as fêmeas, o que significa que, considerando uma mesma ninhada, os machos têm tendência a desenvolver a doença mais cedo que as fêmeas (considerando que têm em média o mesmo genótipo), o que pode explicar a maior prevalência da doença neste género (Haggstrom et al., 2010; Parker & Kilray-Glynn, 2012).

É deste pressuposto da predisposição genética que partem os programas de reprodução com objetivo de baixar a prevalência da doença e que são utilizados atualmente, por exemplo, no Reino Unido, Suécia e Austrália, principalmente para Cavalier King Charles Spaniel e Baixotes. Estes programas de reprodução utilizam a auscultação para identificar a presença de um sopro cardíaco e a ecocardiografia para detetar e quantificar a regurgitação ou prolapso mitral, sendo que cães abaixo de uma determinada idade previamente estabelecida que tenham desenvolvido um sopro cardíaco ou alterações ecográficas que evidenciem DMVM são excluídos do programa. No entanto, este critério de exclusão apresenta um desafio: a idade limite estabelecida deve ser alta o suficiente para permitir a exclusão dos cães com início precoce da doença, mas não muito alta de modo a que reste uma percentagem da população aceitável para reprodução. Isto porque é sugerido que num programa de reprodução não se exclua mais de 30% de uma população por causa de uma única doença (Haggstrom et al., 2004).

No Reino Unido, estudos recentes em Cavalier King Charles Spaniel têm demonstrado uma diminuição da prevalência da DMVM, o que pode refletir sucesso no programa de reprodução usado nesta região. Infelizmente, o mesmo resultado não é observado no programa de reprodução da Suécia, iniciado em 2001 (Lundin & Kvart, 2010; Borgarelli & Buchanan, 2012). No futuro, é de esperar que a idade limite seja aumentada para que o desenvolvimento e manifestação da DMVM se dê mais tarde na vida dos cães (Haggstrom et al., 2004).

Do mesmo modo, determinadas moléculas endógenas têm sido apontadas como responsáveis pela DMVM. Estes mediadores químicos podem ser substâncias em circulação no plasma ou substâncias libertadas localmente por células em circulação (Orton et al., 2012).

O principal mediador considerado é a serotonina, que tem sido apontada como um possível mecanismo iniciador da DMVM canina. Esta recente atenção sobre a serotonina deve-se ao facto de se saber que no Homem uma concentração sérica de serotonina elevada,

associada à síndrome carcinoide ou a drogas serotoninérgicas, induz valvulopatia. No entanto, a serotonina circulante está geralmente em baixa concentração porque há uma metabolização e eliminação rápidas. É, portanto, necessário que a síntese de serotonina seja muito elevada para ultrapassar a sua eliminação e para que os seus níveis induzam valvulopatia, como no caso da síndrome carcinóide. Contudo, seria de esperar que as primeiras válvulas afetadas fossem as do lado direito do coração, uma vez que ocorre *clearance* de serotonina na passagem do sangue pelos pulmões (Orton et al., 2012).

Alguns estudos já demonstraram que a concentração sérica de serotonina é maior em cães com DMVM e em Cavalier King Charles Spaniel sem a doença quando comparados com cães de outras raças saudáveis (Arndt et al., 2009; Ljungvall, Rishniw, Porciello, Ferosin & Ohad, 2013). Contraditoriamente, um estudo mais recente por Mangklabruks & Surachetpong (2014) não demonstrou diferença significativa na concentração de serotonina, no plasma e nas plaquetas, entre cães saudáveis e cães com DMVM. Com isto, parece uma hipótese mais aceitável que a serotonina seja libertada nas válvulas cardíacas por plaquetas. Já que foi demonstrado por microscopia eletrónica que, em cães, há perda de endotélio bem como aderência de plaquetas nas áreas lesionadas da válvula (Corcoran et al., 2004). No entanto, como a agregação plaquetária é raramente observada em microscopia eletrónica, esta hipótese é ainda controversa (Mangklabruks & Surachetpong, 2014).

Novas evidências sugerem também o envolvimento da endotelina, um péptido vasoativo. Foi demonstrado que os folhetos de válvulas com degenerescência têm maior densidade de recetores de endotelina que as válvulas saudáveis, bem como a correlação entre a densidade desses recetores com a gravidade da doença (Abbott, 2016).

Também os estímulos mecânicos constituem outra teoria para a etiologia da DMVM. Esta teoria considera que, uma vez que as células mesenquimatosas respondem a estímulos mecânicos através de remodelação da matriz extracelular, uma sobrecarga de volume do coração esquerdo seja um provável estímulo mecânico desencadeador da DMVM (Orton et al., 2012).

2.7. Fisiopatologia

A válvula mitral é provavelmente o tecido corporal mais sujeito a *stress*, porque é intermitentemente dobrada, comprimida, sujeita a tensão e esticada, e no cão isso acontece pelo menos “50-200 vezes por minuto, 24 horas por dia, 365 dias no ano durante 10-15 anos” (Borgarelli & Buchanan, 2012, p.97, tradução livre). Na realidade, a grande questão não é porque é que alguns cães desenvolvem a doença, mas porque é que os outros não a desenvolvem (Borgarelli & Buchanan, 2012).

Os folhetos da válvula mitral com doença degenerativa apresentam-se com nodulações, principalmente nas suas extremidades, o que vai impedir a aposição correta destes. A aposição inadequada dos folhetos valvulares permite que uma porção do fluxo de ejeção do ventrículo esquerdo escape para o átrio esquerdo, pois este tem baixa pressão. Este volume regurgitado aumenta com o retorno venoso pulmonar e volta ao ventrículo esquerdo durante a diástole. Deste modo, a insuficiência da válvula mitral causa uma sobrecarga de volume no átrio e ventrículo esquerdos, que por sua vez estimula a hipertrofia excêntrica, isto é, um tipo de hipertrofia em que o rácio entre a espessura da parede e a dimensão da câmara mantém-se relativamente inalterado (Abbott, 2000; Petric, 2015; Connell et al., 2012; Abbott, 2016).

Neste mecanismo de remodelação cardíaca, tem sido sugerido o papel dos mastócitos. De facto, um estudo em cães de raça indeterminada demonstrou uma correlação positiva entre a densidade de mastócitos no coração e a extensão da ativação da metaloproteinase da matriz 2 (MMP-2), uma enzima proteolítica envolvida nos processos de remodelação da matriz cardíaca. Além disso, foi-lhes também possível comprovar que numa fase inicial de remodelação cardíaca na regurgitação mitral, o aumento da concentração cardíaca de angiotensina II parece dever-se ao aumento da densidade de mastócitos e produção mediada por quinases, enquanto que a atividade da enzima de conversão da angiotensina (ECA) só se tornou significativamente elevada mais tarde no percurso da doença (24 semanas). Ou seja, a ECA não parece estar envolvida no processo inicial de remodelação cardíaca. Por outro lado, este aumento da atividade da ECA parece relacionar-se com a extensão da dilatação do ventrículo esquerdo e a hipertrofia inapropriada, ou seja, o aumento desproporcionado do diâmetro do ventrículo em relação à espessura da sua parede (Stewart et al., 2003).

Adicionalmente, com a progressão da dilatação do coração, a coaptação da válvula mitral é cada vez pior, o anel mitral dilata e, conseqüentemente, o volume regurgitado aumenta (Abbott, 2000; Petric, 2015; Connell et al., 2012).

Em acréscimo a estas alterações cardíacas, podem ocorrer complicações, como a rutura de uma corda tendinosa ou do átrio esquerdo. Estas são complicações da DMVM que são geralmente consideradas de mau prognóstico. De acordo com um estudo retrospectivo, 16% dos cães com DMVM apresentaram rutura de corda tendinosa, sendo que em 96% desses a rutura ocorreu numa corda anterior (Serres et al., 2007). A rutura de uma corda tendinosa, principalmente se for uma primária, altera a geometria do ventrículo esquerdo e reduz a performance sistólica do ventrículo esquerdo, causando edema pulmonar súbito e insuficiência cardíaca aguda (Borgarelli & Buchanan, 2012; Fox, 2012; Abbott, 2016). Quando se dá a rutura de uma corda tendinosa primária, o folheto mitral perde o suporte e prolapsa completamente para o átrio, tomando uma posição perpendicular ao plano do anel mitral durante a sístole (Abbott, 2016).

Mesmo não ocorrendo rutura de uma corda tendinosa, em casos avançados, pode ocorrer o prolapso da válvula mitral, isto é, os folhetos da válvula fazem protrusão para o interior do átrio esquerdo (Fox, 2012). Quando tal ocorre, o movimento anormal da válvula aumenta o *stress* a que esta está exposta, através da aposição anormal dos folhetos e, indiretamente, através do fluxo de regurgitação aumentado (Haggstrom et al., 2004).

A rutura do átrio esquerdo é uma complicação da DMVM que ocorre quando a regurgitação é grave, isto porque os jatos de elevada velocidade gerados embatem e lesionam o endocárdio do átrio esquerdo, resultando em lesões focais fibróticas, conhecidas por lesões de jato (*jet lesions*). Os animais afetados podem ter várias lesões pequenas até lesões extensas, dando origem a hemopericárdio. A rutura do átrio esquerdo com tamponamento cardíaco é pouco frequente, mas é uma complicação grave da DMVM (Fox, 2012). Se o átrio esquerdo ao romper perfurar o septo atrial, a solução de continuidade contribui, eventualmente, para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita (Borgarelli & Buchanan, 2012).

Por outro lado, uma regurgitação ligeira não provoca qualquer alteração no tamanho das câmaras ou paredes cardíacas, nem na função sistólica. No entanto, com a progressão da doença e aumento da regurgitação, a perda de volume de ejeção desencadeia um conjunto de mecanismos compensatórios: aumento do volume de ejeção total, aumento da força de contração, remodelação do átrio e ventrículo esquerdos com hipertrofia e dilatação miocárdica, aumento da frequência cardíaca e modulações do tónus vascular e do volume de fluido extracelular. Os mecanismos compensatórios cardíacos são ativados primeiro e só após falha destes é que os mecanismos compensatórios sistémicos são ativados (Haggstrom et al., 2004). Por outras palavras, a regurgitação mitral grave vai aumentar a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo, o que se irá refletir no átrio esquerdo e na circulação venosa pulmonar, dando origem a insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar (Abbott, 2016).

Isto ocorre porque o aumento da sobrecarga causa aumento da pré-carga, o que por sua vez causa aumento da força de contração, de acordo com a lei de Frank-Starling. Mas como a resistência ao esvaziamento ventricular está diminuída devido à regurgitação mitral, isto conduz a movimento exagerado do ventrículo esquerdo – hipercinésia (Haggstrom et al., 2004). Um estudo recente revelou que a maior dilatação cardíaca dá-se no ano que precede a insuficiência cardíaca congestiva (Lord, Hansson, Kvart & Haggstrom, 2010).

Para que ocorra progressão para insuficiência cardíaca, são ativados mecanismos, como o sistema nervoso simpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o sistema endotelina e a vasopressina. Outros sistemas contra regulatórios são inibidos, como o sistema nervoso parassimpático. Outros são estimulados, contudo superados, como o sistema do péptido natriurético (Boswood, 2007).

Portanto, a regurgitação mitral inicial é uma lesão que pode ser bem tolerada pelo indivíduo, uma vez que na maior parte dos casos a contractilidade é preservada. No entanto, a regurgitação mitral grave e de longa duração pode resultar em morte de células miocárdicas, fibrose e disfunção miocárdica, também conhecida como cardiomiopatia de sobrecarga de volume (Abbott, 2000; Abbott, 2016).

2.8. Quadro Clínico

2.8.1. História Clínica

Esta é uma doença que tem habitualmente um grande período assintomático (Petric, 2015), sendo que a DMVM ligeira a moderada geralmente não demonstra sinais clínicos (Haggstrom et al., 2010). Sendo uma doença evolutiva as manifestações clínicas detetam-se mais tarde e são observadas principalmente em cães idosos de raças pequenas e *toy* (Abbott, 2000).

A tosse, que é normalmente o primeiro sinal identificado pelo dono do animal, tem várias causas. Uma delas é o edema pulmonar, pois o fluido acumulado nas vias aéreas baixas estimula os recetores da tosse, sendo que quando este é a causa, geralmente a dispneia e intolerância ao exercício estão associados (Abbott, 2000; Abbott, 2016). A compressão do brônquio principal esquerdo pelo átrio esquerdo dilatado é outra potencial causa de tosse. A estimulação de recetores justapulmonares também pode ser uma causa de tosse em cães com DMVM, nomeadamente através da broncoconstrição reflexa e aumento da produção de muco devido à distensão venosa pulmonar. No entanto, também há que ter em consideração alguns diagnósticos diferenciais, pois a tosse nestes animais também pode ter como causa problemas respiratórios primários, como colapso da traqueia e bronquite crónica, uma vez que as raças mais afetadas são também aquelas que têm predisposição para estes problemas respiratórios (Abbott, 2000).

A síncope é outro sinal que pode ser valorizado precocemente pelos donos. A síncope é uma perda de consciência transitória que está frequentemente associada a perda súbita de perfusão cerebral. No caso da DMVM, pode ser devida a arritmias, a diminuição do fluxo de ejeção, que faz com que o débito cardíaco não vá ao encontro das necessidades durante o exercício, ou devido a bradicardia mediada por reflexo, durante um episódio de tosse paroxística, exercício ou excitação, também conhecida por síncope vasovagal (Haggstrom et al., 2010; Abbott, 2016).

Outro sinal que também pode ser observado pelos donos é a dilatação abdominal, por ascite. Esta tende a surgir no fim do curso da doença, altura em que se desenvolve insuficiência cardíaca congestiva direita, ou seja, chega a um ponto em que o retorno

venoso não se faz devidamente, causando congestão a montante do coração. Nesta fase, geralmente há uma falsa ilusão de melhoria do paciente, pois geralmente deixam de tossir, mas simultaneamente desenvolvem ascite, que é de difícil gestão clínica (Abbott, 2000; Haggstrom et al., 2010; Abbott, 2016).

Estes doentes podem também apresentar história de dispneia, taquipneia, perda de peso, letargia e perda de apetite (Abbott, 2000; Boswood, 2007; Haggstrom et al., 2010; Abbott, 2016).

2.8.2. Exame Físico

O sinal clínico transversal, e que muitas vezes é o único e um sinal acidental, é o sopro cardíaco. Este é um sopro holossistólico que é geralmente mais audível no ápex do coração, no lado esquerdo (Abbott, 2000; Haggstrom et al., 2004; Boswood, 2008; Borgarelli & Buchanan, 2012; Petric, 2015; Abbott, 2016). Embora a intensidade do sopro dependa de vários fatores, as características do sopro podem ser diferentes de acordo com o estadió da doença (Abbott, 2016). Na DMVM ligeira, o sopro pode ser em decrescendo ou ser mesmo inexistente (Borgarelli & Buchanan, 2012). O sopro da regurgitação mitral moderada a grave tem uma intensidade que não se altera durante a sístole e é, por isso, designado de sopro em *plateau* (Abbott, 2000; Abbott, 2016). Este sopro pode ouvir-se a cada batida cardíaca, mas também pode ser intermitente (Haggstrom et al., 2004). Além disso, o *stress* ou exercício físico podem provocar um sopro num animal sem sopro em repouso ou aumentar a intensidade em cães com sopro de baixa intensidade em repouso (Haggstrom et al., 2004).

Pode ainda ser possível sentir frémito à palpação do choque pré-cordial em pacientes com DMVM moderada a grave, o que corresponde a um sopro pelo menos de grau V-VI/VI (Abbott, 2016).

Juntamente com um sopro de baixa intensidade ou mesmo precedendo o aparecimento deste, é possível auscultar em alguns cães um som mesossistólico de curta duração e alta frequência, conhecido como *click* (Abbott, 2000; Haggstrom et al., 2010; Kittleson, 2015). Os *clicks* também podem estar associados a prolapso da válvula mitral (Abbott, 2000; Abbott, 2016).

Nos casos de regurgitação mitral grave também pode ser audível um terceiro som, que corresponde ao som de galope S3. É importante saber distinguir este som de um *click*. O *click* sistólico tende a ser mais intenso que o ruído de galope e nos pacientes com DMVM quando é ouvido um *click* este está geralmente associado a sinais de DMVM ligeira, enquanto o ruído de galope é ouvido em pacientes com sopros de alto grau, reflete regurgitação grave e é um forte indicador de insuficiência miocárdica (Haggstrom et al., 2010; Abbott, 2016). É de referir que o ruído de galope por vezes está presente em doentes

com cardiomiopatia dilatada, no entanto esta é uma doença que afeta tipicamente cães de raça grande e gigante (Abbott, 2016).

Para além de ruídos de origem cardíaca, também poderão ouvir-se fervores húmidos à auscultação pulmonar, isto porque a regurgitação mitral é tão grave que compromete gravemente a *performance* sistólica do ventrículo esquerdo, causando um grande aumento da pré-carga e consequente aumento da pressão no átrio esquerdo. Isso reflete-se na circulação venosa pulmonar, uma vez que as válvulas são incapazes de prevenir que a pressão dos capilares pulmonares exceda o limiar para edema pulmonar (Haggstrom et al., 2004; Abbott, 2000). Nesta situação já estamos perante uma insuficiência cardíaca congestiva esquerda (ICCE) (Abbott, 2000). Está inclusive descrito que a DMVM constitui mais de 75% dos casos de insuficiência cardíaca congestiva no cão, proporção que é maior se se considerar raças predispostas (Haggstrom et al., 2010). Contudo, tal como a tosse, estes ruídos pulmonares podem ter origem numa doença respiratória primária, como a bronquite crónica (Abbott, 2016).

Nestes pacientes também é comum a presença de arritmias como uma complicação da doença, devido à dilatação do coração (Abbott, 2016). Um estudo de Crosara et al. (2010) demonstrou que as arritmias são frequentes em cães com diferentes graus de gravidade de ICC devido a DMVM, sendo que 72% dos cães sintomáticos apresentaram arritmias supraventriculares e 86% arritmias ventriculares. Mesmo em cães assintomáticos, cerca de 50% apresentaram arritmia supraventricular e 57% apresentaram arritmias ventriculares. Para além disso, concluíram que a dilatação do átrio esquerdo ($AE/Ao > 1,7$) está associada a maior risco de ocorrência de arritmias supraventriculares. O estudo acrescenta ainda que as arritmias em pacientes com DMVM raramente estão associadas a sinais clínicos como a síncope, fraqueza ou lipotimia (Crosara et al., 2010).

Além disso, as contrações atriais prematuras são frequentes em cães com DMVM, mas a fibrilhação atrial é raramente observada em cães de raças pequenas, incluindo os com DMVM (Borgarelli & Buchanan, 2012).

Para além disto, à palpação abdominal pode estar presente hepatomegália ou mesmo ascite, quando existe insuficiência da tricúspide grave ou hipertensão pulmonar secundária (Abbott, 2016).

2.8.3. Doença Mixomatosa da Válvula Mitral ou Doença Respiratória Primária

As doenças respiratórias primárias, como o colapso traqueal ou bronquite crónica, são comuns na população de cães que é igualmente mais predisposta ao desenvolvimento de DMVM. Quando um cão se apresenta com sinais clínicos como tosse e taquipneia é de

extrema importância determinar qual a origem do quadro, se respiratória, se cardíaca (Abbott, 2016); embora por vezes as duas doenças possam ocorrer simultaneamente, geralmente uma sobrepõe-se à outra (Abbott, 2000). Segundo este autor, a tosse cardiogénica tem tendência a ter uma expressão clínica inicial mais aguda que a tosse associada a doença respiratória.

A ausência de um sopro geralmente assegura que a tosse tem origem respiratória. É muito pouco provável que mesmo um sopro ligeiro cause sinais clínicos e, como tal, tem menos hipóteses de ser a causa de tosse. Os animais com sinais clínicos de DMVM têm geralmente sopros de alta intensidade (Abbott, 2000; Abbott, 2016).

Para além disso, os animais com DMVM desenvolvem taquicardia e deixam de apresentar arritmia sinusal respiratória fisiológica, pois o tônus vagal é inibido e o tônus simpático é dominante. Pelo contrário, animais com doença respiratória mantêm a arritmia respiratória e, às vezes, até de forma mais acentuada (Abbott, 2000; Abbott, 2016).

Com algumas exceções à regra, a conformação corporal também pode direcionar o diagnóstico: enquanto um animal que sofra de insuficiência cardíaca é habitualmente magro, um animal com doença respiratória tem mais frequentemente uma condição corporal normal ou de obesidade (Abbott, 2000; Abbott, 2016).

2.9. Diagnóstico

O diagnóstico da DMVM é baseado na história pregressa, nos sinais clínicos, no exame físico, na raça e idade do doente, pelas razões já discutidas anteriormente, e em exames complementares (Abbott, 2000).

No exame físico, é a auscultação que desempenha o primeiro e importante papel no diagnóstico da DMVM. Qualquer cão com sopro sistólico apical esquerdo deve ser considerado suspeito de doença mixomatosa da válvula mitral, principalmente se for de raça pequena (Boswood, 2008). No entanto, os cães saudáveis mas de raças cuja predisposição é conhecida, como os Cavalier King Charles Spaniel, os Baixotes, os Caniches, entre outros, devem ser sujeitos a avaliações pelo veterinário como rotina, nomeadamente por auscultação (Atkins et al., 2009).

Quanto a exames complementares, a radiografia é um dos exames utilizados, principalmente quando o doente já apresenta sinais de insuficiência cardíaca, isto é, dispneia e/ou tosse. Nesta fase, é observável a presença de padrão alveolar ou intersticial com distribuição central ou perihilar na radiografia torácica, que representa edema pulmonar cardiogénico. Contudo, antes que isso se observe, quando a regurgitação mitral é moderada a grave é possível observar cardiomegália (avaliada através do método *Vertebral Heart Score*), dominante no lado esquerdo. Em projeção ventrodorsal, quando o átrio esquerdo se

encontra dilatado, este separa os brônquios principais, resultando num sinal radiográfico designado por “pernas de *cowboy*” (*bowlegged cowboy*), e pode originar uma protuberância às 3 horas que representa o apêndice do átrio (Abbott, 2016). Em projeção laterolateral, o átrio esquerdo dilatado provoca a perda da cintura caudal da silhueta cardíaca e a traqueia é forçada dorsalmente, podendo mesmo tomar uma posição paralela à coluna vertebral quando a dilatação atrial é marcada (Abbott, 2016). O ingurgitamento das veias pulmonares é por vezes observado em animais com elevada pressão atrial esquerda, embora seja um sinal inconsistente (Abbott, 2000). Este é um sinal que pode preceder o desenvolvimento de edema pulmonar (Abbott, 2016).

Contudo, os achados radiográficos podem também ser inconclusivos, porque as alterações radiográficas no edema pulmonar intersticial e no padrão brônquico assemelham-se à aparência radiográfica de doença crónica das vias aéreas (Haggstrom et al., 2004).

Portanto, o exame radiográfico é um bom meio para avaliar o estadio da doença (Boswood, 2008). De acordo com as recomendações do ACVIM (Atkins et al., 2009), os animais com DMVM assintomáticos devem ser periodicamente avaliados radiograficamente (tórax), de modo a avaliar o efeito hemodinâmico do sopro e também como forma de obter uma imagem radiográfica de base para posteriores comparações.

Em suma, este meio de diagnóstico não só permite avaliar a dimensão do coração, mas também visualizar a vasculatura e o parênquima pulmonar, fornecendo uma avaliação indireta da performance cardíaca (Abbott, 2016). Para além disso, o exame radiográfico é o meio de diagnóstico não invasivo de insuficiência cardíaca congestiva mais acessível na clínica (Abbott, 2016).

A ecografia é também um exame de diagnóstico não invasivo, mas é considerado o exame de eleição para diagnóstico de DMVM, pois fornece informação sobre a morfologia valvular, a gravidade da regurgitação mitral, a remodelação cardíaca, nomeadamente sobre a dilatação do átrio esquerdo e/ou hipertrofia do ventrículo esquerdo, permite detetar a rutura de cordas tendinosas e prolapso da válvula, avaliar a magnitude da hipertensão pulmonar e ajuda a descartar diagnósticos diferenciais (Haggstrom et al., 2004; Borgarelli & Haggstrom, 2010; Petric, 2015). Por outro lado, tem como desvantagens o tempo consumido no exame, ser um exame dispendioso e necessitar de um operador qualificado e experiente (Haggstrom et al., 2004). Para além disso, tem ainda a desvantagem de não permitir diretamente o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva. A ecografia pode apenas demonstrar que a doença cardíaca é suficientemente grave, tornando plausível esse diagnóstico (Abbott, 2016). Por isso, J. Abbott não considera a ecocardiografia um meio de diagnóstico essencial em grande parte dos casos de DMVM (Abbott, 2016).

As modalidades ecográficas que são normalmente usadas em ecocardiografia são: bidimensional (2D), modo M (*Motion-mode*), Doppler de cor (CDI – *Color Doppler imaging*) e Doppler espectral, nomeadamente o Doppler pulsátil (PWD – *Pulsed Wave Doppler*) e o

Doppler contínuo (CWD – *Continuous Wave Doppler*). O Doppler de cor e o Doppler pulsátil podem ser aplicados às paredes miocárdicas em movimento, formando o Doppler tecidual (TDI – *Tissue Doppler Imaging*) (Bonagura, 2014).

Através da ecografia em 2D é possível observar anomalias na válvula mitral, nomeadamente, o espessamento e aparência verrucosa dos folhetos (Abbott, 2000). Contudo, é importante observar a válvula completa e minuciosamente, porque as lesões não estão geralmente uniformemente distribuídas (Haggstrom et al., 2004; Haggstrom et al., 2010). É também importante avaliar a válvula tricúspide porque, por vezes, os folhetos desta estão afetados, mas raramente as lesões são tão marcadas como as da mitral (Abbott, 2016).

Além disso, permite também observar o grau de dilatação das câmaras cardíacas e permite avaliar o rácio do diâmetro do átrio esquerdo com o diâmetro da aorta – AE/Ao (Petric, 2015). De acordo com Haggstrom et al. (2010), um rácio AE/Ao maior que 1,5 representa dilatação atrial esquerda em qualquer raça. Para além disso, se presente, é possível observar prolapso da válvula mitral e o grau de protrusão pode ser medido subjetivamente no corte parasternal longitudinal direito ou no corte parasternal de 4 câmaras direito (Haggstrom et al., 2004, Borgarelli & Haggstrom, 2010). Borgarelli e Haggstrom (2010) recomendam, inclusive, que a presença de prolapso da válvula mitral seja confirmado pelo menos em dois cortes ecocardiográficos.

Adicionalmente, poderão ser também observados diferentes graus de dilatação atrial e/ou ventricular direitas que refletem o envolvimento da válvula tricúspide ou a presença de hipertensão pulmonar (Abbott, 2000).

Já o modo M permite medir a contratilidade do ventrículo esquerdo, através da fração de encurtamento (FS – *Fractional shortening*). Nos cães com DMVM, seja qual for a gravidade ou se têm ou não insuficiência cardíaca congestiva, é de esperar que o FS esteja aumentado (>50%) se não houver disfunção miocárdica, revelando um movimento hiperdinâmico da parede ventricular esquerda (Abbott, 2000; Boon, 2006; Petric, 2015). Isto ocorre porque quando uma regurgitação grave está presente, as forças que se opõem à contração miocárdica no início da sístole estão diminuídas, já que é fácil ejetar o sangue para o reservatório de baixa pressão representado pelo átrio esquerdo. Por outro lado, cães com comprometimento da contratilidade miocárdica ligeira ou moderada vão ter um FS dentro do intervalo de referência (33-45%), enquanto os cães com insuficiência miocárdica grave apresentam um FS inferior ao normal (Boon, 2006; Haggstrom et al., 2010).

A ecografia no modo Doppler é usada para avaliar a velocidade, a direção e as características do fluxo de sangue (Abbott, 2016). Com o Doppler de cor é possível detetar e quantificar a regurgitação mitral, observando a presença de turbulência do fluxo transmitral durante a sístole sob a forma de um mosaico de cor que se estende para o átrio esquerdo e comparando o tamanho do jato com o tamanho do átrio esquerdo. Idealmente, o fluxo de

regurgitação deve estar alinhado com o feixe de ultrassom e isso é mais facilmente conseguido num corte com as quatro câmaras cardíacas (Haggstrom et al., 2004; Abbott, 2000).

Através do Doppler de cor é também possível caracterizar os jatos de regurgitação. Estes podem ser únicos ou múltiplos, centrais ou excêntricos. Nas doenças valvulares primárias como a DMVM o jato tende a ter uma direção excêntrica, frequentemente do folheto anterior em direção à parede atrial. A duração da regurgitação mitral varia, mas geralmente é holossistólica, precedendo a ejeção e prolongando-se até ao relaxamento isovolumétrico. Porém, na regurgitação muito ligeira é comum a regurgitação protomesosistólica (Bonagura, 2014).

Se sobre este jato de regurgitação for aplicado o Doppler pulsátil observar-se-á um jato holossistólico de elevada velocidade. Já com o Doppler contínuo observar-se-á um jato de alta velocidade em direção ao átrio esquerdo. O pico desta velocidade corresponde à velocidade máxima do jato de regurgitação, que se relaciona diretamente com o gradiente atrioventricular. O pico de velocidade no Doppler contínuo esperado em cães saudáveis é de 5-6 m/s, tendo em conta o gradiente de pressão máximo entre átrio e ventrículo esquerdos de cerca de 100 mmHg, de acordo com a equação de Bernoulli (Chetboul & Tissier, 2012; Bonagura, 2014). Quando o débito cardíaco é gravemente comprometido pela regurgitação ou insuficiência sistólica, pode inclusive observar-se a redução da velocidade de ejeção do fluxo na aorta com o Doppler contínuo (Abbott, 2016).

Outro exame útil no diagnóstico de DMVM é a eletrocardiografia (ECG). Este é útil quando a radiografia não nos permite afirmar com segurança de que há cardiomegalia, quando é importante avaliar a função miocárdica, quando se suspeita de hipertensão pulmonar, quando se suspeita de arritmias e quando há suspeita de que haja outras causas para além de DMVM para o sopro. Na maior parte dos animais com DMVM a ECG é normal, noutros casos pode refletir dilatação do átrio esquerdo ou hipertrofia do ventrículo esquerdo. Além do mais, é de esperar que estes animais apresentem taquicardia sinusal, embora em cães gravemente doentes se possa observar arritmia patológica, cuja origem é frequentemente supraventricular, sendo o mais comum os complexos atriais prematuros. A fibrilhação atrial também pode ocorrer e geralmente reflete dilatação atrial marcada (Abbott, 2000; Abbott, 2016), sendo mais comum nas raças grandes com DMVM (Borgarelli et al, 2004). Embora raramente, também podem surgir arritmias ventriculares, isto é, complexos ventriculares prematuros (Petric, 2015; Abbott, 2016).

Para além dos exames referidos anteriormente, o ACVIM recomenda a medição da pressão arterial e a realização de análises laboratoriais, como o hematócrito, proteínas totais, creatinina sérica e urianálise, em todos os pacientes afetados, e a medição de péptido natriurético pro-tipo-B sérico (NTproBNP), biomarcador da presença de insuficiência cardíaca, em pacientes sintomáticos, como forma de determinar se a origem dos sintomas é

realmente a DMVM ou doença pulmonar primária. É reconhecido que a insuficiência cardíaca afeta a perfusão renal e, com isso, a ureia e creatinina séricas aumentam. A insuficiência cardíaca avançada/grave é revelada pela presença de hiponatremia devido a liberação não osmótica de ADH (hormona antidiurética), levando a retenção de água. Estes aspectos também são influenciados pela eventual terapêutica que estes animais possam ser sujeitos, que afeta a homeostase eletrolítica e a perfusão renal (Boswood, 2007).

Em conclusão, o diagnóstico de DMVM moderada ou grave geralmente não é difícil, porque os sinais clínicos e os resultados radiográficos correspondentes estão presentes. São os casos de DMVM ligeiros que são difíceis de diagnosticar (Haggstrom et al., 2004).

2.10. Classificação da gravidade da DMVM

Recentemente, o Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (*American College of Veterinary Internal Medicine – ACVIM*) propôs um esquema de classificação de A a D para pacientes com DMVM de acordo com o grau de gravidade da doença (tabela 1).

A classe A inclui os cães que ainda não possuem a doença cardíaca, mas que estão em risco de desenvolvê-la, tais como os cães predispostos por raça, como os Cavalier King Charles Spaniel, os Baixotes e Caniches Toy, os cães hipertensos e os cães geriátricos (Atkins et al., 2009; Atkins & Haggstrom, 2012). A classe B inclui os cães com doença ligeira, sendo que o grupo ainda subdivide em B1, que inclui os cães sem sinais de remodelação cardíaca, e B2, que inclui os cães que já apresentam remodelação cardíaca. A classe C inclui cães que já têm insuficiência cardíaca e que apresentam ou já apresentaram sinais congestivos, sendo que se necessitam de hospitalização, como resultado de um episódio agudo, são colocados na classe C agudo e se estiverem em regime ambulatorio pertencem à categoria C crónico. Por fim, a classe D inclui os cães com insuficiência cardíaca refratária à terapêutica e esta classe também se subdivide, como na C, em agudo, se o animal está em regime hospitalar, e em crónico, se em regime ambulatorio (Atkins et al., 2009).

Tabela 1 - Classificação da DMVM de acordo com a gravidade (Atkins et al., 2009).

Classe		Características do doente
A		Cães em risco de desenvolver doença
B	B1	Doença ligeira: sem sinais de remodelação cardíaca
	B2	Doença ligeira: com remodelação cardíaca
C	C Agudo	Insuficiência cardíaca congestiva descompensada – regime hospitalar
	C Crónico	Insuficiência cardíaca congestiva compensada - ambulatório
D	D Agudo	Insuficiência cardíaca congestiva refratária à terapêutica – regime hospitalar
	D Crónico	Insuficiência cardíaca congestiva refratária à terapêutica – ambulatório

2.11. Avaliação da Gravidade da DMVM

Avaliar a gravidade desta doença é fundamental, não só porque o recente tratamento cirúrgico por reparação da válvula requer quantificação da gravidade da regurgitação mitral (Sargent et al., 2015), mas principalmente porque a decisão clínica, a monitorização da progressão da doença, a avaliação do efeito da terapêutica e a determinação do prognóstico dependem disso (Di Marcello et al., 2014).

Embora o documento lançado pelo ACVIM classifique os cães com doença subclínica como B1 e B2 consoante não têm ou têm remodelação cardíaca, respetivamente, esse mesmo documento não diz como deve esse parâmetro ser avaliado. São muitos os métodos que podem ser usados nesta avaliação, como o rácio AE/Ao, a dimensão interna do ventrículo esquerdo em diástole, a dimensão do átrio esquerdo, entre outros, bem como os valores de referência considerados (Ljungvall et al., 2014). Como tal, a classificação da gravidade da DMVM ainda é um desafio na classe médico veterinária. Existem vários métodos de classificar clinicamente o paciente e todos eles são válidos, muito embora nenhum deles seja completamente preciso.

A gravidade da regurgitação mitral pode ser avaliada semi-quantitativa ou quantitativamente por Ecografia de Doppler. A área de regurgitação e a turbulência no átrio esquerdo observada com Doppler de cor, através do cálculo do rácio máximo entre a área ocupada pelo jato de regurgitação e a área do átrio esquerdo (ARJ/LAA), é uma das formas de avaliar semi-quantitativamente a gravidade da regurgitação e tem a vantagem de ser simples (Abbott, 2000; Chetboul & Tissier, 2012; Di Marcello et al., 2014). No entanto, este é um método que nem sempre é fiável, pois em jatos excêntricos, que são relativamente comuns, a medição pode ser subvalorizada, e é pouco preciso, pois, para além das variáveis técnicas, os maiores determinantes da turbulência no átrio são o gradiente de pressão entre

o átrio e o ventrículo esquerdos, a pressão arterial sistêmica, a frequência cardíaca e a possível hipotensão induzida por fármacos (Abbott, 2000; Chetboul & Tissier, 2012; Bonagura, 2014; Sargent et al., 2015; Di Marcello et al., 2014; Abbott, 2016). Ademais, o rácio de 100% é obtido numa grande percentagem relativa de cães em cada classe de insuficiência cardíaca, o que dificulta a distinção destes indivíduos com regurgitação significativa (Chetboul & Tissier, 2012).

Outro método que permite avaliar semi-quantitativamente a gravidade da regurgitação mitral é a *vena contracta*. A *vena contracta* é a porção mais estreita do jato de regurgitação mitral que ocorre no ou mesmo abaixo do orifício de regurgitação, servindo como substituto da medição do orifício de regurgitação. Tem a vantagem de ser uma medição fácil de obter, ser pouco afetada por jatos excêntricos e pode ser usada quer nos casos ligeiros como nos mais graves (Sargent et al., 2015). No entanto, também este método está sujeito a erros, pois a medida varia com o plano de aquisição de imagem e é dinâmica, isto é, varia temporalmente ao longo do ciclo cardíaco e entre ciclos cardíacos, e qualquer erro na medição pode conduzir a uma sub ou sobrevalorização da gravidade da DMVM (Chetboul & Tissier, 2012; Sargent et al., 2015; Di Marcello et al., 2014). A ecografia Doppler em 3D pode neste caso ser uma mais-valia, eliminando algumas limitações da técnica em 2D (Di Marcello et al., 2014).

Um estudo realizado em 896 cães demonstrou alta correlação entre a medição da *vena contracta* (VC) e métodos de avaliação semi-quantitativa e quantitativa de insuficiência mitral (ARJ/LAA, padrão de fluxo transmitral por Doppler pulsátil, densidade do jato por Doppler contínuo e PISA). No entanto, os autores não aconselham o uso do método isoladamente na avaliação da gravidade, tendo que os resultados serem confirmados por outros métodos qualitativos, semi-quantitativos e quantitativos (Di Marcello et al., 2014).

Contudo, se se pretende uma avaliação quantitativa da gravidade da DMVM também o Doppler é revestido de utilidade, nomeadamente através do método de convergência do fluxo proximal – método PISA – e da utilização dos tempos de velocidade integrais, que permite calcular a fração regurgitada (Abbott, 2000). Um estudo que avaliou 33 cães de raça pequena concluiu que existe muita boa correlação entre estes dois métodos (Doiguchi & Takahashi, 2000). Sendo que o volume de sangue ejetado no átrio esquerdo durante a sístole é o principal determinante do grau de sobrecarga de volume no átrio e ventrículo esquerdos, então será de esperar que a fração regurgitada seja um bom parâmetro para avaliar a gravidade da DMVM. Foi isso que Kittleson e Brown tentaram demonstrar num estudo apresentado em 2003, onde concluíram que a fração regurgitada e o tamanho do átrio esquerdo estavam intimamente relacionados, provando que a quantidade de sangue regurgitado é de facto o principal determinante do tamanho do átrio esquerdo. Adicionalmente, concluíram que cães de raça pequena que apresentem uma fração regurgitada de mais de 75% devem ser considerados como tendo DMVM grave.

O método PISA é considerado um método mais fiável para discriminar a gravidade da regurgitação mitral do que o método de mapeamento por Doppler de cor e tem demonstrado repetibilidade e reprodutibilidade no cão consciente e quando realizado por um técnico experiente (Chetboul & Tissier, 2012). No entanto, o método PISA é pouco preciso na medição do fluxo de regurgitação, pois a forma do orifício altera a forma do hemicírculo gerado e altera a precisão da técnica, sendo melhor nas regurgitações com orifício circular, e só pode ser usado na regurgitação holosistólica e de jato único (Chetboul & Tissier, 2012). Para além disso, está documentado que se os hemicírculos da regurgitação se formarem muito próximo do orifício tendem a aplanar e se forem usados nos cálculos tendem a sobrestimar a taxa de fluxo (Kittleson & Brown, 2003; Chetboul & Tissier, 2012). Adicionalmente, estes métodos são demorados, requerem medições múltiplas e determinadas precauções para aquisição de imagens convergentes ótimas e, por isso, são pouco usados na clínica (Abbott, 2000; Chetboul & Tissier, 2012).

Os métodos semi-quantitativos utilizados englobam o Doppler contínuo, para avaliação das características e intensidade do jato, e o Doppler pulsátil, para avaliação do padrão do fluxo transmitral (Di Marcello et al., 2014). A densidade do traçado, isto é, a intensidade do sinal do Doppler contínuo é grosseiramente proporcional ao volume regurgitado e é fácil de obter (Abbott, 2000). Contudo, estas técnicas têm algumas limitações, tais como a grande variabilidade interoperador das avaliações dos padrões no Doppler contínuo e o facto dos jatos excêntricos tenderem a subestimar a gravidade da regurgitação mitral, enquanto jatos centrais tendem a sobrestimar (Di Marcello et al., 2014).

Igualmente, o perfil de fluxo transmitral, avaliado por Doppler pulsátil, também pode ser usado na avaliação da gravidade da regurgitação mitral. O perfil do fluxo transmitral normal é caracterizado por uma onda E inicial seguido por uma onda A. O pico ou onda E corresponde ao enchimento rápido do ventrículo esquerdo devido ao gradiente atrioventricular e o pico ou onda A representa o enchimento do ventrículo esquerdo resultante da contração atrial. Assim, este perfil reflete a função diastólica e a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo. Como tal, um pico E elevado ($> 1,5\text{m/s}$) sugere pressão elevado do átrio esquerdo e regurgitação mitral grave (Sargent et al., 2015; Chetboul & Tissier, 2012). Se a isso estiver associado um tempo de desaceleração curto ($<80\text{ms}$), igualmente medido no perfil de fluxo transmitral, é sugestivo de um ventrículo esquerdo não complacente. Um rácio E/A <1 e/ou tempo de desaceleração prolongado indica falha no relaxamento (Chetboul & Tissier, 2012). Ondas E com desaceleração rápida de $<1,5\text{m/s}$ sugerem regurgitação mitral significativa (Bonagura, 2014).

Outra utilidade do Doppler é avaliação de hipertensão pulmonar através da verificação de regurgitação de tricúspide ou regurgitação na válvula pulmonar, como forma de avaliar a gravidade da regurgitação mitral. Isto porque, em cães com DMVM, foi demonstrado que a pressão arterial pulmonar aumenta com a classe de insuficiência cardíaca. No entanto, a

hipertensão arterial ligeira pode estar presente mesmo nas fases iniciais da doença. Para além disso, insuficiência primária das válvulas tricúspide e pulmonar pode existir em simultâneo com a DMVM. Portanto, outras medições podem ser usadas para compensar esta limitação, como o rácio entre o diâmetro da artéria pulmonar principal e diâmetro da aorta (MPA/Ao), o tempo de aceleração do fluxo pulmonar (AT), o rácio entre a aceleração e o tempo de ejeção (AT/ET) e o índice de Tei da função ventricular direita (Chetboul & Tissier, 2012).

Como alternativa, existe a ecografia bidimensional *Speckle Tracking*, que é uma modalidade ecográfica que segue imagens em modo B de padrões de pontos (“salpicos”) únicos no miocárdio e permite a avaliação de deformações miocárdicas em todos os segmentos possíveis do miocárdio do ventrículo esquerdo e em três direções (radial, circunferencial e longitudinal) (Suzuki, Matsumoto, Teshima, Koyama, 2013). De facto, um estudo realizado em 87 cães com DMVM conseguiu demonstrar que as deformações nas direções radial e circunferencial são diferentes em cães com DMVM quando comparados com os controlos e entre diferentes estadios da doença (Suzuki et al., 2013).

Também a Pressão atrial esquerda média (MLAP – *Mean Left Atrial Pressure*) é considerada uma mais-valia na avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca. Esta pode ser medida diretamente, através de cateterização cardíaca, ou indiretamente, por estimativa através de medição de parâmetros ecográficos, tais como pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (LVFP – *Left Ventricular Filling Pressure*), o tempo de relaxamento isovolumétrico ventricular (IVRT – *isovolumic Ventricular Relaxation Time*), o fluxo venoso pulmonar (PVF – *Pulmonar Venous Flow*), a velocidade do fluxo transmitral no início da diástole (onda E) ou, melhor, através do rácio E/Ea (Onda E/velocidade longitudinal do anel mitral no início da diástole) medido através de Doppler tecidual (Oyama, Sisson, Bulmer & Constable, 2004; Ishikawa et al., 2011). Segundo um estudo realizado em 9 cães adultos, aos quais foi induzida experimentalmente insuficiência mitral aguda, a utilização do rácio E/Ea parece ser viável para a estimativa da MLAP, em diferentes graus de regurgitação mitral (Oyama et al., 2004).

Outra forma de avaliar a gravidade da insuficiência cardíaca, mas neste caso uma avaliação qualitativa, é através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), ou seja, as variações rítmicas em intervalos entre complexos QRS adjacentes. Segundo um estudo por Rasmussen et al. (2012), a VFC e a FC medidas por Holter mudam com a gravidade da DMVM em Cavalier King Charles Spaniel, isto é, a VFC diminui e a FC aumenta com o agravamento da doença, sendo que estas diferenças são mais pronunciadas nos estádios mais avançados. Estas alterações devem-se ao aumento da modulação simpática ou diminuição da parassimpática ou ambas, como consequência da alteração da atividade do sistema nervoso autónomo (Rasmussen et al, 2012).

Existem também formas de avaliar indiretamente a gravidade da regurgitação mitral, tais como: dilatação do coração direito, pressão das artérias pulmonares ou alta pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e sinais ecográficos de congestão cardíaca (derrame pleural e pericárdico e ascite) (Chetboul & Tissier, 2012). Contudo, cães assintomáticos ou sem sinais de dilatação cardíaca esquerda podem apresentar uma regurgitação mitral moderada a grave, daí a importância da avaliação da gravidade da regurgitação mesmo nestas fases (Chetboul & Tissier, 2012).

Ademais, as queixas clínicas e o exame físico também contribuem para a classificação da DMVM em classes e subclasses. Nomeadamente, a intensidade do sopro, segundo Ljungvall et al. (2014) pode ser usada para prever a gravidade da doença. Segundo o autor, a auscultação de um sopro ligeiro num cão de raça pequena com suspeita de DMVM indica com grande probabilidade que estamos perante um estadio ligeiro, tendo em conta que no seu estudo todos os cães com sopro ligeiro apresentavam $AE/Ao \leq 2$, sendo que 90% destes tinha $AE/Ao \leq 1,5$. Por outro lado, cães que apresentam sopros de alta intensidade e com frêmito raramente têm doença ligeira e têm maior probabilidade de ter insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar. No entanto, a gravidade da DMVM não pode ser determinada com segurança em cães com sopro moderado ou intenso. Um estudo de 1995 em Cavalier King Charles Spaniel demonstrou a associação entre a intensidade do sopro e a classe funcional de doença cardíaca, em que sopros ligeiros foram apenas encontrados em cães com doença ligeira (Haggstrom et al., 1995). No entanto, um outro estudo maior e mais heterogéneo, com cães de várias raças e tamanhos, não encontrou relação entre a intensidade do sopro e o estadio da doença (Borgarelli et al., 2008). Para além disso, em cães de raça grande a intensidade do sopro pode não ter correlação com a gravidade da doença, talvez porque nestes cães mais frequentemente existe fibrilhação atrial e insuficiência miocárdica associada (Borgarelli & Haggstrom, 2010).

Um novo marcador de gravidade da doença para cães foi recentemente proposto: o Péptido Natriurético Atrial (ANP). Ebisawa et al. (2013) demonstraram que todos os cães com DMVM apresentavam maior concentração plasmática de ANP do que os cães saudáveis e que nas diferentes classes de gravidade as concentrações foram significativamente maiores que na classe de doença mais ligeira, permitindo uma diferenciação com alta sensibilidade e especificidade e revelando uma progressão gradual com a gravidade da doença. Também foi possível concluir que a concentração plasmática de ANP aumenta concomitantemente com o rácio cardiotorácico, com o VHS (*Vertebral Heart Score*) e AE/Ao em cães com doença cardíaca. No entanto, este marcador não revelou capacidade para destringer entre as diferentes classes de gravidade de doença cardíaca, provando ser de uso limitado nesta parte.

Também o fragmento N-terminal do péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) tem sido estudado neste âmbito. Um estudo em 72 cães com DMVM assintomáticos demonstrou que

a concentração do NT-proBNP está correlacionada com a gravidade da regurgitação mitral e o risco de insuficiência cardíaca congestiva ou morte (Borgarelli & Haggstrom, 2010).

2.12. Terapêutica

A DDVM tem tratamento cirúrgico e tratamento médico. O tratamento cirúrgico compreende a substituição e reparação da válvula mitral, além de que, recentemente, novas técnicas de anuloplastia e substituição das cordas tendinosas têm sido usadas com sucesso (Petric, 2015). No entanto, este procedimento requer *bypass* cardíaco, é bastante dispendioso e requer cirurgiões especializados e como tal não é prática corrente e em Portugal este procedimento não é atualmente realizado em medicina veterinária (Abbott, 2000). O tratamento médico tem, por isso, um papel importante na redução dos sinais clínicos e aumento da sobrevida (Haggstrom et al., 2004).

Geralmente, o tratamento da DMVM é feito de acordo com o estadio da doença. No entanto, embora o Colégio Americano de Medicina Interna Veterinária (ACVIM) tenha publicado uma diretriz para o tratamento em 2009 (Atkins et al., 2009), ainda existe pouco consenso sobre o tema. Enquanto alguns, nos casos assintomáticos, optam por começar a terapêutica com vasodilatadores, como os IECAs, principalmente quando existem evidências de remodelação cardíaca, outros optam por nesta fase não introduzir fármacos e tomar uma posição educativa com os donos, fazer controlo do peso corporal e manter atenção a possíveis sinais de agravamento (Boswood, 2008; Haggstrom et al., 2004; Atkins et al., 2009; Atkins & Haggstrom, 2012). Neste estadio são usados os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) – Enalapril, Captopril e Benazepril, pois ao inibirem a conversão da angiotensina I em angiotensina II, promovem a vasodilatação das artérias e veias sistémicas, contrariam a retenção de água e têm efeitos neuroendócrinos diversos (Abbott, 2000; Atkins & Haggstrom, 2012). Para os veterinários que apoiam a terapia com IECAs nesta fase o argumento é de que esta reduz o volume regurgitado e o gradiente de pressão atrioventricular, favorece as condições de enchimento e, com isso, atrasa a progressão da doença (Abbott, 2000; Haggstrom et al., 2004; Atkins et al., 2009; Atkins & Haggstrom, 2012).

Os resultados dos estudos SVEP (Kvart et al., 2002) e VetProof (Atkins et al., 2007), dois ensaios com placebo que estudaram o efeito da monoterapia com IECAs, nomeadamente o enalapril, na progressão dos sinais clínicos em pacientes com DMVM assintomáticos, vieram apoiar exatamente a posição de cardiologistas como Boswood e Haggstrom (Atkins & Boswood, 2012; Boswood, 2008). Embora o primeiro ensaio tenha usado como população de estudo apenas cães de raça Cavalier King Charles Spaniel e o segundo tenha usado cães de 24 raças diferentes, em ambos os estudos não foi possível evidenciar uma

diferença significativa entre os grupos placebo e de tratamento no tempo que decorreu desde o início do tratamento até ao estabelecimento de insuficiência cardíaca descompensada (Kvart et al., 2002; Atkins et al., 2007). Posteriormente, um estudo retrospectivo da unidade de cardiologia da Escola Nacional Veterinária d'Alfort (Pouchelon et al., 2008) conseguiu demonstrar benefícios da terapêutica com benazepril em cães com DMVM assintomáticos. De entre os efeitos benéficos encontram-se a redução do risco de morte por causas cardíacas, redução do risco de alterações cardíacas agudas e aumento do período assintomático. No entanto, há que ter em consideração que, tratando-se de um estudo retrospectivo, as evidências científicas que fornece são por regra mais fracas que um estudo prospetivo, como os estudos SVEP e VetProof. Na realidade, não existem evidências científicas suficientemente fortes que suportem qualquer terapia instituída antes do aparecimento de sinais clínicos na prevenção da progressão da DMVM (Haggstrom et al., 2004). Contudo, de acordo com inquérito feito a cardiologistas veterinários americanos certificados, cerca de 70% destes advogam a administração de IECAs a pacientes com DMVM assintomáticos (Atkins & Haggstrom, 2012).

Alguns médicos veterinários até recomendam, uma vez presente remodelação cardíaca, a introdução de betabloqueadores, de modo a evitar fibrilhação atrial consequência da dilatação atrial esquerda, bem como alteração da dieta, como uma dieta altamente palatável, com proteína e calorias adequadas para manutenção do peso corporal e com restrição de sódio (Atkins et al., 2009). Por outro lado, tomando Boswood como exemplo, há veterinários que não consideram a restrição de sódio como um passo válido no tratamento, uma vez que são poucas as evidências existentes sobre a sua eficácia (Boswood, 2008).

Uma vez estabelecida a insuficiência cardíaca congestiva, todos os cardiologistas estão de acordo que a terapêutica deve ser administrada, no entanto quanto à associação farmacológica já não há uniformidade. Mas todos concordam que furosemida tem um papel importante no controlo da doença (Atkins et al., 2009), uma vez que, por ser um diurético potente, reduz a retenção de líquido extracelular. Com isso, diminui a pré-carga e, conseqüentemente, a dimensão do átrio e ventrículo esquerdos e a congestão pulmonar, eliminando o possível edema pulmonar (Atkins & Haggstrom, 2012). Recentemente, surgiu um novo diurético de ansa, a torasemida, que é dez vezes mais potente, tem um efeito diurético mais prolongado, tem diminuída suscetibilidade à resistência a diuréticos e propriedades antagonistas da aldosterona, quando comparada com a furosemida, tornando-se uma ferramenta útil no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar no cão (Uechi et al., 2003; Peddle, Singletary, Reynolds, Trafny, Machen e Oyama, 2012). No entanto, a furosemida continua a ser o diurético mais utilizado no tratamento da DMVM.

Também os IECAs são, aqui nesta fase, conhecidos como extremamente benéficos (Atkins et al., 2009). De facto, são vários os estudos que demonstram o efeito benéfico dos IECAs

no tratamento da DMVM em cães sintomáticos, tais como os estudos LIVE (LIVE study group, 1998) e BENCH (The BENCH study group, 1999), que vieram provar o aumento da sobrevivência dos cães com insuficiência cardíaca quando adicionados estes fármacos, o enalapril e o benazepril respetivamente, à terapia padrão.

É também nesta fase que se introduz o pimobendano, utilizado para contrariar a reduzida contratilidade dos pacientes com regurgitação mitral (inotrópico positivo) e reduzir a resistência vascular pulmonar e sistémica (vasodilatador) (Atkins & Haggstrom, 2012). O pimobendano atua pela supressão da atividade da fosfodiesterase III e por aumento da sensibilidade das miofibrilhas ao cálcio (Atkins & Haggstrom, 2012). Este é um fármaco que tem continuamente mostrado o seu papel na melhoria de qualidade de vida e é exatamente isso que demonstram os estudos VetSCOPE (Lombard, Jons & Bussadori, 2006) e QUEST (Haggstrom et al., 2008), sugerindo até que os benefícios do pimobendano provavelmente excedem os dos IECAs. Recentemente, uma análise longitudinal da qualidade de vida dos cães com DMVM durante o estudo QUEST chegou à conclusão de que a o tratamento com pimobendano associado à terapêutica convencional ofereceu a mesma qualidade de vida quando comparado com terapêutica convencional associada ao benazepril, mas o tempo de vida até a insuficiência cardíaca se instalar foi maior, levando a uma menor percentagem de cães que necessitaram de fármacos adicionais (Haggstrom et al., 2013).

Por outro lado, não existe consenso quanto à administração de espironolactona, digoxina, betabloqueador ou diltiazem, antitússicos e broncodilatadores (Atkins et al., 2009). Um estudo retrospectivo de 2011 demonstrou que a administração de uma multiterapia com furosemida, IECA, pimobendano, amlodipina e espironolactona aumentou a sobrevida dos cães com DMVM já com sinais de insuficiência cardíaca (Madron, King, Strehlau & White, 2011). No entanto, ficou por perceber se este efeito benéfico se deve a um ou apenas alguns dos fármacos usados ou se desta associação farmacológica em particular. Há ainda a considerar a pequena amostra utilizada.

A utilização dos antagonistas dos recetores beta-adrenérgicos ou betabloqueadores deve-se aos resultados benéficos evidenciados num estudo em Medicina Humana, o qual utilizou um modelo de regurgitação mitral crónica. Neste demonstrou-se melhorias na performance do ventrículo esquerdo, redução da frequência cardíaca e possíveis arritmias porque, como sugerido, têm o potencial de interferir com a mediação pela serotonina e de reduzir o *stress* imposto à válvula mitral ao reduzir o gradiente de pressão entre o átrio e o ventrículo esquerdos. No entanto, não existem ainda ensaios clínicos realizados em cães (Atkins & Haggstrom, 2012). É importante referir, que a ACVIM desaconselha a administração de antagonistas dos recetores beta-adrenérgicos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva não controlada (Atkins et al., 2009).

Já a espironolactona é um diurético fraco, mas que quando administrado com outros tem um efeito sinérgico (Atkins & Haggstrom, 2012). Segundo Bernay et al. (2010), a adição de

espironolactona à terapêutica convencional reduz significativamente o risco de morbidade e mortalidade em cães com DMVM, quando comparado com a administração da terapêutica convencional apenas. É por tudo isto que a União Europeia aprova o seu uso em pacientes com sinais de ICC secundária a regurgitação mitral como terapia adjuvante. Adicionalmente, tem sido sugerido que a espironolactona tem também um efeito anti-fibrótico, embora este efeito permaneça por ser provado (Atkins & Haggstrom, 2012).

Quanto aos pacientes refratários ao tratamento, a ACVIM recomenda o aumento da dose de furosemida, a adição da espironolactona e a manutenção do pimobendano. No entanto, não foi possível obter consenso quanto à junção à terapêutica de hidroclorotiazida, digoxina, sildenafil, beta-bloqueantes, antitússicos e broncodilatadores e ao aumento da dose de pimobendano (Atkins et al., 2009).

A hidroclorotiazida é um diurético fraco, tal como a espironolactona, mas que em conjunto com outros diuréticos tem ação sinérgica (Atkins & Haggstrom, 2012). Por exemplo, Abbott recomenda a utilização de uma terapia diurética tripla, com furosemida, espironolactona e hidroclorotiazida, pois cada um destes diuréticos atua num local distinto do nefrónio (Abbott, 2000).

A utilização de inotrópicos positivos, como a digoxina, torna-se necessária nos doentes que apresentam arritmia ou fibrilhação atrial, pois este fármaco aumenta o tónus vagal e reduz assim a taxa de descarga do nodo sinoatrial e a velocidade de condução para o nodo atrioventricular (Abbott, 2000).

Como é comum os cães com DMVM moderada a grave apresentarem hipertensão pulmonar, o sildenafil pode ser benéfico para estes cães, pois provoca vasodilatação mediada pelo monóxido de azoto através da inibição seletiva da fosfodiesterase V, portanto reduz a pressão arterial pulmonar (Atkins & Haggstrom, 2012).

Em casos de agudização ou descompensação de insuficiência cardíaca, em que o cão surge com edema pulmonar e dispneia, quer seja o primeiro episódio ou mesmo após estabilização de episódios anteriores é fundamental restaurar a função ventilatória e melhorar a função cardíaca. Para isso é prioritário fornecer oxigenoterapia e um local calmo para o animal permanecer. Por vezes é necessário administrar um sedativo, pois estes quadros trazem geralmente ansiedade com aumento do trabalho respiratório desnecessário. Para isso, pode-se optar pelo butorfanol, a buprenorfina, a morfina, que tem também efeito venodilatador, ou acepromazina em baixa dose, que possivelmente tem também como efeito a vasodilatação e que pode ser combinada com a buprenorfina (Abbott, 2000; Atkins et. al., 2009). Quanto à parte cardíaca, é importante atuar em 4 quadrantes: pré-carga, pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca. Para reduzir a pré-carga, a administração de diurético forte, como a furosemida em *bolus* ou infusão contínua, é fundamental, para que o volume intravascular diminua rapidamente. Em última alternativa, como forma de reduzir a pré-carga pode-se proceder a uma flebotomia (Abbott, 2000). Como forma de diminuir a pós-carga

deve-se usar vasodilatadores como a nitroprussiato, em infusão contínua intravenosa, o que em última instância ajuda também a reduzir a pré-carga. A hidralazina e a amlodipina também estão indicadas, sendo que a primeira é um dilatador arteriolar que atua diretamente no músculo liso vascular e é particularmente usada quando a ICC é já refratária aos diuréticos e IECAs e a segunda é um antagonista dos canais de cálcio com um papel importante no controlo da ICC grave e crónica (Abbott, 2000; Atkins et al., 2009).

Nestes casos avançados e graves, pode-se ajudar a contratilidade com a administração de inotrópicos positivos, particularmente em animais com hipotensão ou azotémia pré-renal. Os inotrópicos positivos atuam aumentando a disponibilidade de cálcio nos sarcómeros ou por aumento da sensibilidade ao cálcio do complexo contráctil. Atualmente, o fármaco de eleição é o pimobendano pela sua dupla ação. Adicionalmente, alguns veterinários defendem o aumento da sua dosagem ou da frequência de administração nas descompensações e episódios agudos (Atkins et al., 2009). Outros inotrópicos positivos são os digitálicos, como a digoxina e a digitoxina, os inibidores da fosfodiesterase, como a amrinona e milrinona, e as catecolaminas e análogos, como a dopamina, a dobutamina e a epinefrina (Abbott, 2000).

Para além disso, poderá ser necessário proceder a tratamentos mecânicos de remoção dos derrames, como é o caso da abdominocentese e da toracocentese, para facilitar a ventilação e diminuir a dispneia (Atkins et al., 2009).

2.13. Prognóstico

A DMVM é caracterizada por uma evolução lenta (Haggstrom et al., 2010), muito embora o curso da doença varie muito de indivíduo para indivíduo, sendo impossível prevê-lo. Há registo de várias possibilidades de evolução da doença. Ou tem início numa idade avançada, evolui lentamente e nunca acaba em insuficiência cardíaca; ou evolui lentamente e de repente progride rapidamente com rutura de uma corda tendinosa e consequente insuficiência cardíaca aguda; ou evolui lentamente e termina em insuficiência cardíaca; ou progride de forma subclínica e termina em morte súbita (Petric, 2015). Contudo, existem certos fatores que nos permitem inferir se o prognóstico é mais ou menos favorável.

Os fatores de risco para progressão de ligeira a grave são a idade, o género, a raça, a intensidade do sopro, a gravidade da lesão valvular, o grau de dilatação atrial esquerda, o grau de regurgitação mitral, o grau de prolapso mitral, a frequência cardíaca, a presença de arritmias e síncope (Haggstrom et al., 2010; Borgarelli & Haggstrom, 2010).

A título de exemplo, Borgarelli et al. (2008) concluíram que os cães com mais de 8 anos de idade estão em maior risco de morte, muito embora a idade não tenha sido considerada uma variável independente de prognóstico para morte por doença cardíaca neste estudo,

isto provavelmente, porque a própria variável idade está altamente correlacionada com o grau da doença.

Quanto ao género, é aceite que a doença progride para moderada e grave mais cedo nos machos comparativamente às fêmeas (Haggstrom et al., 2010). Para o comprovar, estão estudos como o de Olsen, Mow, Koch e Pedersen (1999), em que ficou provada a maior velocidade de progressão da doença em machos de raça Baixote do que nas fêmeas da mesma raça. Mas no estudo de Borgarelli et al. (2008), em que foram incluídos cães de 36 raças diferentes, embora os machos constituíssem a maior percentagem de cães doentes, o género não influenciou a sobrevida.

Além disso, embora as arritmias possam ser detetadas em todas as fases da DMVM, sabe-se que cães com fibrilhação atrial têm menor sobrevida do que os cães sem este tipo de arritmia (Petric, 2015).

Por outro lado, são apontados como fatores de mau prognóstico a dilatação do átrio esquerdo, o diâmetro diastólico aumentado do ventrículo esquerdo, a regurgitação mitral grave, a hipertrofia excêntrica grave, o comprometimento da função sistólica, a velocidade da onda E elevada, a maior extensão do prolapso mitral e a rutura de uma corda tendinosa primária (Chestboul & Tissier, 2012; Borgarelli & Buchanan, 2012; Sargent et al., 2015).

Quanto ao grau de dilatação do átrio esquerdo, o seu valor prognóstico é largamente conhecido e já foi avaliado em vários estudos. Num estudo em 558 cães com DMVM, o rácio AE/Ao foi considerado a única variável independente com correlação com o tempo de sobrevivência quando considerada a morte por doença cardíaca, concluindo que cães com AE/Ao > 1,7 apresentavam 2,1 vezes mais risco de morte por doença cardíaca do que os cães com átrio esquerdo menos dilatado (Borgarelli et al., 2008). De facto, o diâmetro do ventrículo esquerdo no fim da diástole e o rácio AE/Ao são variáveis independentes na previsão do risco de insuficiência cardíaca (Petric, 2015). No entanto, estas alterações tendem a ocorrer tarde na evolução da doença (Sargent et al., 2015). Segundo Hezzell, Boswood, Moonarmart & Elliott (2012), a taxa de mudança dos parâmetros ecográficos, como o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, o rácio entre a espessura da parede livre do ventrículo esquerdo e o diâmetro do seu lúmen, o rácio AE/Ao, a velocidade do jato de regurgitação, a velocidade da onda E e o rácio E/A, é maior nos cães no ano que precede a sua morte devido à DMVM do que nos cães com DMVM que morrem por outras causas. Com base nos seus resultados, estes autores aconselham, assim, a revisão ecográfica dos pacientes a cada 6 a 12 meses de modo a detetar possíveis sinais de progressão da doença. Também apontados como indicadores de mau prognóstico são a velocidade da onda E elevada, a maior extensão do prolapso mitral e a rutura da corda tendinosa primária. (Sargent et al., 2015)

Quanto à velocidade da onda E, segundo Sargent et al. (2015), valores da velocidade de $E > 1,4$ m/s são indicadores de mau prognóstico. Contudo, outros estudos têm indicado valores de referência diferentes, como Borgarelli et al. (2008) que referiu 1,2 m/s.

No que diz respeito à rotura da corda tendinosa com válvula sem suporte, segundo Sargent et al. (2015) a sua deteção no corte apical esquerdo de quatro câmaras constitui um indicador independente de mau prognóstico.

Outras complicações de DMVM grave e que, por isso, constituem indicadores de mau prognóstico são a rotura do átrio esquerdo e a rotura do septo interatrial. A primeira é uma das causas de morte súbita e a segunda, embora possa contribuir para a sobrecarga de volume do lado direito do coração, também pode resultar numa vantagem hemodinâmica, pois confere um trajeto de baixa resistência para átrio esquerdo (Chestboul & Tissier, 2012). Os níveis séricos de NT-proBNP e de NT-proANP elevados também foram recentemente associados a maior risco de progressão da doença ou morte (Borgarelli & Buchanan, 2012). Contudo, é importante frisar também que a doença demora vários anos a evoluir de ligeira e assintomática para grave e com sinais de insuficiência cardíaca congestiva. Portanto, em muitos casos a doença pode ser relativamente benigna e os cães acabam mesmo por nunca desenvolver sinais clínicos durante a sua vida. Por outro lado, os cães com DMVM grave têm mau prognóstico, vão necessitar de tratamento para controlo da insuficiência cardíaca e acabam por morrer ou ser submetidos a eutanásia devido a insuficiência cardíaca refratária (Abbott, 2000; Haggstrom et al., 2010), isto porque, uma vez estabelecida a insuficiência cardíaca, a doença é geralmente terminal e mesmo com terapêutica, o tempo estimado de sobrevivência é de meses, variando de 8 a 14 meses segundo J. Abbott. Os cães de raça grande têm geralmente pior prognóstico, talvez porque a disfunção miocárdica, que frequentemente se associa à DMVM nestas raças, complica o quadro clínico (Abbott, 2016). Independentemente do prognóstico, a preservação da qualidade de vida é o fator de maior importância para os donos. Nos cães com DMVM com ou sem ICC a qualidade de vida pode ser melhorada com deteção precoce, diagnóstico preciso e terapêutica médica adequada.

3. Estudo Clínico

- Diagnóstico e classificação da gravidade da doença mixomatosa da válvula mitral através da medição da velocidade do fluxo transmitral

3.1. Objetivos

O objetivo principal deste estudo foi verificar se a medição ecocardiográfica do pico da velocidade do fluxo transmitral inicial (onda E), do pico da velocidade do fluxo transmitral decorrente da contração atrial (onda A) e do rácio E/A permite o diagnóstico da DMVM, comparativamente a outros parâmetros ecocardiográficos habitualmente empregues nesse diagnóstico. Para além disso, pretendeu verificar-se se a medição ecocardiográfica do pico de velocidade da onda E, da onda A e o cálculo do rácio E/A contribuem para avaliar a gravidade da DMVM, tendo por comparação a avaliação qualitativa do grau da regurgitação mitral, as manifestações clínicas e a remodelação cardíaca associada.

Uma vez que a doença mixomatosa da válvula mitral, embora relativamente fácil de diagnosticar, apresenta uma grande variação no que diz respeito ao quadro clínico e ao prognóstico, torna-se relevante classificar os doentes em função da gravidade. Deste modo, é possível adaptar a terapêutica a cada paciente individualmente, bem como prever um prognóstico mais realístico.

3.2. Materiais e Métodos

3.2.1. Amostra populacional

Foram alvo de estudo todos os cães presentes para exame ecocardiográfico no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, entre 8 de Outubro de 2015 e 11 de Fevereiro de 2016.

Como critério de exclusão para o estudo, considerou-se a idade inferior a 24 meses, de forma a evitar o efeito do crescimento em animais jovens. Como critério de inclusão no estudo considerou-se um exame físico sumário normal ou com sopro cardíaco à auscultação cardíaca e um exame ecocardiográfico normal ou com evidência de DMVM. Portanto, foram excluídos os cães com alterações diversas de estado geral, com alterações cardíacas congénitas e adquiridas que não DMVM e com arritmias patológicas que pudessem condicionar a leitura dos parâmetros em causa. Por outro lado, a existência de regurgitação da tricúspide associada a regurgitação mitral não foi fator de exclusão.

3.2.2. Exame de estado geral e exame ecocardiográfico

Primeiramente, os proprietários foram questionados sobre a história clínica dos seus cães. De seguida, os cães foram sujeitos a exame de estado geral, que consistiu na avaliação do estado mental, do comportamento e interação com ambiente, da cor das mucosas, do tempo de repleção capilar, do pulso femoral e da prega de pele, auscultação cardíaca e pulmonar, palpação dos linfonodos e medição da temperatura rectal.

Depois, foi-lhes realizada a tricotomia da parede torácica direita e esquerda, na região do choque pré-cordial, onde foi colocado gel de ecografia. Os animais foram colocados em decúbito lateral direito e esquerdo para a realização do exame ecocardiográfico. O ecógrafo usado foi o ALOKA SSD 4000 e a sonda uma sectorial Fase Array 3-6 MHz. Todos os exames foram realizados pelo mesmo imagiologista, o Professor Doutor José Paulo Sales Luís.

Nos exames ecocardiográficos foi usado, inicialmente, o modo bidimensional (2D) em corte longitudinal parasternal direito para avaliação subjetiva do coração e em corte transversal direito ao nível das válvulas cardíacas para medição do rácio AE/Ao, medindo o diâmetro do átrio esquerdo e o diâmetro da aorta no final da sístole, sendo que o ecógrafo fornecia o rácio automaticamente. De seguida, também em corte transversal parasternal direito, mas em modo M, fez-se a medição da fração de encurtamento (FS), da fração de ejeção (FE) e da frequência cardíaca (FC), utilizando o método Teicholz, que se traduz em resultados automaticamente realizados pelo ecógrafo. Em corte longitudinal parasternal direito foi utilizado o modo Doppler de cor para observar a presença ou ausência de regurgitação mitral. Depois, caso se confirmasse a presença de regurgitação mitral, recorreu-se ao modo Doppler contínuo em corte longitudinal direito e parasternal esquerdo com visualização das quatro câmaras para medição da velocidade do jato de regurgitação mitral e o mesmo corte em Doppler pulsátil para medição da velocidade do fluxo transmitral, nomeadamente o Pico E e o Pico A, tudo conforme a literatura (Boon, 2006; Haggstrom et al., 2010). Seguidamente, o rácio E/A foi calculado dividindo a velocidade do pico E pela velocidade do pico A (Boon, 2006).

3.2.3. Divisão da amostra por grupos e por classes de gravidade da DMVM

A amostra populacional foi, então, dividida em grupo controlo e grupo teste. Como critério de inclusão para o grupo controlo considerou-se a ausência de qualquer alteração ecocardiográfica evidente. Desta forma, o grupo controlo foi constituído maioritariamente por cães que vinham fazer ecocardiografia pré-cirúrgica ou de rotina, para programas de reprodução.

Como critérios de inclusão para o grupo de teste considerou-se o diagnóstico de regurgitação mitral com modo Doppler cor e observação de espessamento valvular mitral no modo bidimensional (2D). Como critério de exclusão para o grupo teste considerou-se a presença de qualquer cardiopatia congênita e adquirida que não DMVM e a existência de arritmias patológicas que não condicionassem as leituras dos vários parâmetros.

Considerando a história clínica dos animais e a presença ou ausência de remodelação cardíaca, avaliada pela dilatação atrial, determinada pelo rácio AE/Ao, e pela dilatação do ventrículo esquerdo, avaliada subjetivamente no modo bidimensional, os animais foram divididos segundo a classificação da gravidade da regurgitação mitral de acordo com a classificação proposta pelo ACVIM (tabela 2) (Atkins et al., 2009). Os cães que apresentavam evidência de DMVM à ecografia, mas com rácio AE/Ao $\leq 1,5$ (Haggstrom et al., 2010), sem dilatação do ventrículo esquerdo e sem sinais clínicos, foram incluídas na classe B1. Os cães com evidência de DMVM à ecografia, com rácio AE/Ao $> 1,5$ (Haggstrom et al., 2010) e/ou dilatação do ventrículo esquerdo, mas sem sinais clínicos, constituíram a classe B2. Pelo contrário, os cães que apresentavam sinais clínicos ou aqueles que no seu historial médico já haviam evidenciado sinais clínicos decorrentes da doença, foram incluídos na classe C. Estes últimos ainda foram subdivididos em C crónico e C agudo consoante estavam, respetivamente, em regime ambulatorio ou hospitalar, por descompensação recente. Por último, os cães que apresentavam sinais clínicos e cujo quadro clínico fosse refratário à terapêutica convencional foram incluídos na classe D. Esta ainda se dividiu, tal como a classe C, em agudo, se em regime hospitalar, ou crónico, se em regime ambulatorio.

3.2.4. Análise estatística

Para a análise estatística foi usado o programa Excel 2013® e o SPSS® (versão 22.0, da IBM).

Para a análise descritiva das características dos pacientes referentes ao género, idade, raça, grupo, frequência cardíaca (FC), fração de encurtamento (FS), fração de ejeção (FE), rácio AE/Ao e velocidade do fluxo de regurgitação mitral utilizou-se o Excel 2013®.

No SPSS, foi feito um teste de normalidade, nomeadamente o teste de Shapiro-Wilks, para estudar a distribuição normal das variáveis idade, peso, velocidade do fluxo de regurgitação mitral, Pico E, Pico A, rácio E/A, rácio AE/Ao, fração de ejeção (FE), fração de encurtamento (FS) e frequência cardíaca (FC). Seguidamente, realizou-se um teste de correlação de Spearman para determinar a existência de correlação entre o Pico E, o Pico A e o rácio E/A com a idade, a FC, a FE, a FS e a velocidade do jato de regurgitação mitral.

Foi realizado o teste de Kruskal Wallis para avaliar se existiam diferenças entre as classes de gravidade da DMVM e um teste *a posteriori*, nomeadamente o teste LSD (*Least Significant Difference*), para determinar entre que classes essas diferenças se verificavam. Ainda com o SPSS® foi realizado um teste ROC (*Receiver Operator Characteristic*) para definição de cutoffs da velocidade do fluxo transmitral (pico E) para o diagnóstico da DMVM, bem como para determinar a sensibilidade e especificidade desse teste. Foram considerados significativos testes com valor de $p < 0,05$.

3.3. Resultados

3.3.1. Caracterização da amostra populacional

Neste estudo foram incluídos 47 cães, 13 no grupo controlo e 34 no grupo teste. O grupo controlo foi constituído por 8 fêmeas (61,5%) e 5 machos (38,5%), sendo 2 cães de raça indeterminada, 1 Bichon Frisé, 2 Irish Wolfhound, 4 Retriever do Labrador, 1 Pug e 1 West Highland White Terrier. A média de idade do grupo controlo foi 8,7 anos (2-13 anos) e o peso médio foi de 30,53 Kg (6-67 Kg). Já o grupo teste foi constituído por 17 fêmeas (50%) e 17 machos (50%), sendo 20 cães de raça indeterminada, 6 Caniches, 2 Yorkshire Terrier, 1 Cocker Spaniel, 1 Bichon Maltês, 1 Serra de Aires, 1 Spitz Alemão pequeno e 1 Baixote. A média de idades foi de 12,2 anos (7-18 anos) e a média de peso 7,3 Kg (1,1-29,9 Kg).

Após a divisão dos indivíduos de acordo com a classificação da gravidade da DMVM, o grupo B1 é constituído por 17 cães, o grupo B2 por 8 cães, o grupo C crónico por 8 cães e o grupo C agudo por um (tabela 2). Por inexistência de doentes com DMVM refratária à terapêutica não foi criado o grupo D, conforme a classificação do ACVIM (Atkins et al., 2009).

A tabela 3 regista a média de idade dos cães sob estudo de acordo com o género e com a gravidade da doença. Na tabela 4 é possível observar como as médias de idade variaram consoante as diferentes classes.

Tabela 2 - Resumo dos animais envolvidos no estudo divididos de acordo com o género, grupo e classe.

		Fêmeas	Machos	Total
Grupo controlo		8	5	13
Grupo teste	Classe B1	10	7	17
	Classe B2	2	6	8
	Classe C crónico	4	4	8
	Classe C agudo	1	0	1
Total		25	22	47

Tabela 3 - Média de idade de acordo com o género e classe de gravidade da DMVM (valores aproximados à centésima)

Classe de Gravidade	Fêmeas	Machos
B1	12,09	9,67
B2	12,00	12,57
C crónico	13,00	12,25
C agudo	12,00	-
Total	12,27	11,5

Tabela 4 - Média e limites inferior e superior da idade de acordo com a classe de gravidade da DMVM (valores aproximados à centésima)

Classe de gravidade	Média da idade	Limite inferior	Limite superior
B1	12,00	7	15
B2	13,13	9	18
C crónico	12,38	9	15
C agudo	12,00	12	12

3.3.2. Frequência cardíaca (FC)

A amostra populacional estudada apresentou uma frequência cardíaca (FC) média de $128,7 \pm 23,9$ bpm (88 – 180 bpm). Considerando os grupos controlo e de teste, o primeiro apresentou uma FC média de $126,2 \pm 29,9$ bpm (90 – 180 bpm) e o segundo apresentou uma FC média de $129,7 \pm 21,6$ bpm (88 – 160 bpm). A tabela 5 apresenta as médias e desvios padrão, considerando cada uma das classes de gravidade da DMVM.

Tabela 5 - Média e desvio padrão da frequência cardíaca (FC) considerando os vários grupos (valores aproximados à centésima)

GRUPOS		FREQUÊNCIA CARDÍACA (bpm)	
		Média	Desvio padrão
TESTE	B1	121,65	16,64
	B2	130,00	15,55
	C crónico	150,00	24,05
	C agudo	100,00	-
CONTROLO		126,15	29,94

3.3.3. Fração de encurtamento (FS) e Fração de ejeção (FE)

Observou-se que esta amostra populacional tem no total uma FS média de $48,2 \pm 7,4$ % (35 – 63%), sendo que no grupo controlo verificou-se uma FS média de $44,4 \pm 67,5$ % (35 – 61%) e no grupo teste uma FS de $49,7 \pm 6,7$ % (35 – 63%).

No grupo teste verificou-se a existência de cães com valor de FS <50%, nomeadamente na classe B1 (n=17) verificaram-se oito casos, na classe B2 (n=8) verificou-se apenas um caso e na classe C crónico (n=8) verificaram-se quatro casos. Por outro lado, no grupo controlo encontraram-se 5 indivíduos com FS >45%, isto é, acima do intervalo de referência.

Quanto à FE obteve-se uma média para o total da amostra de $79,2 \pm 7,4$ % (59 – 94%), sendo que para o grupo controlo obteve-se uma FE média de $75,7 \pm 6,0$ % (65 – 84%) e para o grupo teste uma FE média de $80,4 \pm 7,6$ % (59 – 94%).

A tabela 6 demonstra as médias e desvios padrão da FS e da FE para cada um dos grupos de estudo.

Tabela 6 - Médias e desvios padrão da FS e da FE de acordo com os diferentes grupos (valores aproximados à centésima)

GRUPO		FRAÇÃO DE ENCURTAMENTO (FS) (%)		FRAÇÃO DE EJEÇÃO (FE) (%)	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
TESTE	B1	47,53	6,62	78,12	7,68
	B2	52,70	4,87	83,81	5,03
	C crónico	51,00	7,93	80,26	7,52
	C agudo	53,00	-	94,00	-
CONTROLO		44,38	7,46	75,68	6,04

3.3.4. Rácio AE/Ao

No total da amostra verificou-se que o rácio AE/Ao foi de $1,42 \pm 0,44$ ($0,97 - 2,8$), sendo que no grupo controlo foi de $1,17 \pm 0,15$ ($1 - 2,8$) e no grupo teste foi de $1,51 \pm 0,47$ ($0,97 - 1,3$). A tabela 7 demonstra as médias e desvios padrão em maior pormenor, considerando as diferentes classes de gravidade.

Tabela 7 - Médias e desvios padrão do rácio AE/Ao de acordo com os grupos e as classes de gravidade da DMVM (valores aproximados à centésima)

GRUPO		RÁCIO AE/AO	
		Média	Desvio padrão
TESTE	B1	1,19	0,12
	B2	1,47	0,23
	C crónico	2,15	0,44
	C agudo	2,2	-
CONTROLO		1,17	0,15

3.3.5. Velocidade do fluxo de regurgitação mitral

A velocidade do fluxo de regurgitação mitral foi apenas estudado no grupo teste (tabela 8). A figura 1 pretende ilustrar, a título de exemplo, a medição deste parâmetro num dos indivíduos do grupo teste.

Tabela 8 - Médias e desvios padrão da velocidade do jato de regurgitação consoante a classe de gravidade da DMVM (valores aproximados à centésima)

CLASSE DE GRAVIDADE	VELOCIDADE DO JATO DE REGURGITAÇÃO (m/s)	
	Média	Desvio padrão
B1	2,70	1,40
B2	2,67	1,46
C CRÓNICO	3,81	1,30
C AGUDO	3,09	-
TOTAL (grupo teste)	2,96	1,41

3.3.6. Pico E

A figura 2 ilustra, a título de exemplo, a medição da velocidade do fluxo transmitral, em particular do pico E, em três indivíduos, nomeadamente num cão saudável (figura 1 – A) e em dois com DMVM (figura 1 – B e C).

No total da amostra obteve-se para o pico E uma média de $0,86 \pm 0,25$ m/s ($0,40 - 1,39$ m/s). A tabela 9 demonstra exatamente as médias e desvios padrão para o pico E considerando cada uma das classes de gravidade da DMVM e para o grupo controlo. Para melhor entendimento, o gráfico 8 ilustra os resultados para o pico E.

Com o objetivo de determinar a existência de diferenças em relação ao pico E entre as várias classes de gravidade da DMVM do grupo de teste e destas com o grupo controlo foi conduzido um teste de Kruskal Wallis ($p=0,05$). Observaram-se diferenças entre as classes no que diz respeito ao pico E e para perceber quais os grupos que justificaram estes resultados foi conduzido um teste LSD ($p=0,05$), que permite comparar os grupos dois a dois. Observaram-se diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo B1 ($p=0,047$). Seguidamente foi conduzido um teste ROC, no qual se obteve uma AUC (área sob a curva) de 0,73 para o pico E (tabela 10) e uma curva ROC (gráfico 11) que se mantém acima da linha diagonal, embora distante do canto superior esquerdo do gráfico.

Portanto, considerando apenas um teste de diagnóstico com medição do pico E, optando por um *cutoff* de 0,75 m/s, obteve-se uma sensibilidade de 73,5% e uma especificidade de 53,8%.

3.3.7. Pico A

No total da amostra populacional obteve-se para o pico A uma média de $0,52 \pm 0,17$ (0,26-0,90). A tabela 9 demonstra as médias e desvios padrão do pico A para cada uma das classes de gravidade da DMVM e para o grupo controlo. Para melhor entendimento, o gráfico 9 ilustra os resultados para o pico A.

Foi igualmente conduzido um teste de Kruskal Wallis ($p=0,05$) entre as classes de gravidade da DMVM e entre estas e o grupo controlo e observou-se que não existiam diferenças significativas entre as classes no que diz respeito ao pico A.

No entanto, foi também realizado um teste ROC, no qual se obteve uma AUC (área sob a curva) de 0,61 para o pico A (tabela 10) e uma curva ROC (gráfico 11) que intersecta a linha diagonal e que se encontra significativamente distante do canto superior esquerdo do gráfico.

3.3.8. Rácio E/A

No total da amostra obteve-se para o rácio E/A uma média de $1,75 \pm 0,52$ (0,89 – 3,55).

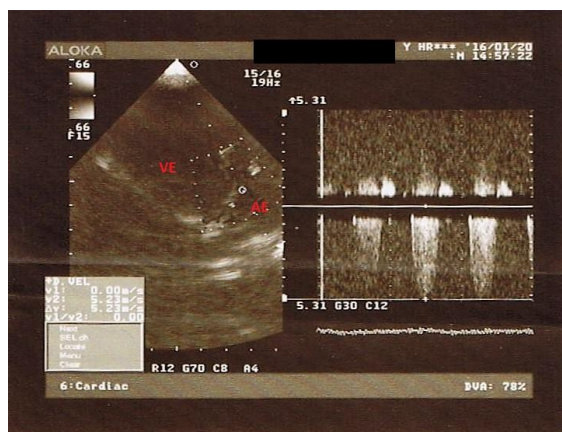
As médias e respetivos desvios padrão para cada grupo de teste e para o grupo controlo encontram-se na tabela 9. Para melhor entendimento, o gráfico 10 ilustra os resultados para rácio E/A.

À exceção de um indivíduo, todos os cães sob estudo demonstraram um rácio $E/A > 1$.

Foi igualmente conduzido um teste de Kruskal Wallis ($p=0,05$) entre as classes de gravidade da DMVM e entre estas e o grupo controlo e observou-se que existiam diferenças significativas entre as classes do que diz respeito ao rácio E/A. Seguidamente, para perceber quais os grupos que justificaram estes resultados foi conduzido um teste LSD ($p=0,05$) e observou-se diferenças significativas entre o grupo controlo e o grupo C crónico ($p=0,009$), entre o grupo B1 e o grupo C crónico ($p=0,045$) e entre o grupo B2 e o grupo C crónico ($p=0,005$).

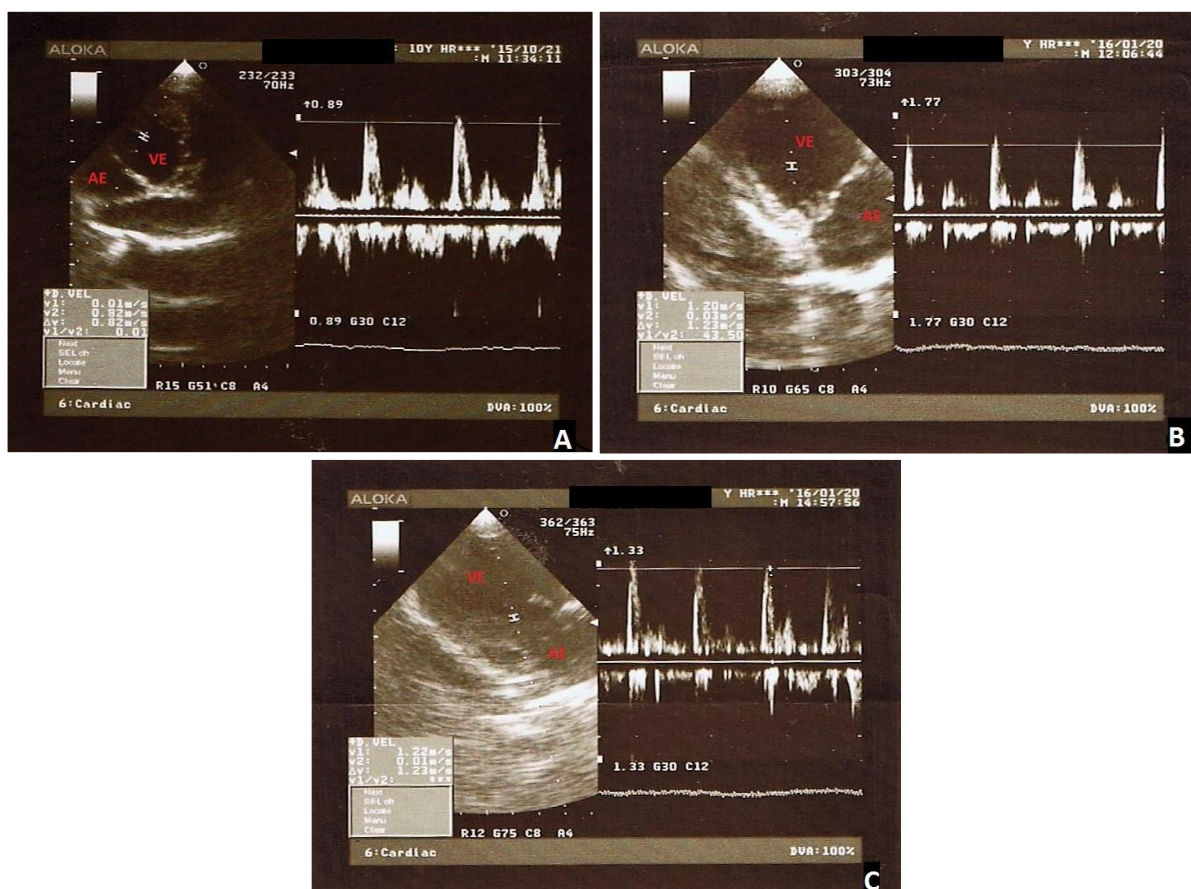
Quanto ao teste ROC, obteve-se uma AUC (área sob a curva) de 0,62 para o rácio E/A (tabela 10) e uma curva ROC (gráfico 11) que intersecta a linha diagonal.

Figura 1 - Medição da velocidade do jato de regurgitação mitral através do modo Doppler contínuo num cão de raça indeterminada, macho, 12 anos, incluído no grupo teste, classe C crónico.



Legenda: AE – Átrio esquerdo; VE – Ventrículo esquerdo

Figura 2- Medição do pico de velocidade da onda E através do modo Doppler pulsátil. **A** – Retriever do Labrador, macho, 7 anos, incluído no grupo controlo. **B** – Spitz alemão pequeno, fêmea, 9 anos, incluído no grupo teste, classe B2. **C** – Raça indeterminada, macho, 12 anos, incluído no grupo teste, classe C crónico.



Legenda: AE – Átrio esquerdo; VE – Ventrículo esquerdo

Tabela 9- Média e desvio padrão para o pico E, pico A e E/A, separado por grupos (valores aproximados à centésima).

	Classes de Gravidade da DMVM									
	Controlo		B1		B2		C Crónico		Total	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
Pico E (m/s)	0,71	0,20	0,79	0,16	0,98	0,26	1,09	0,25	0,86	0,25
Pico A (m/s)	0,48	0,18	0,50	0,17	0,65	0,17	0,51	0,17	0,52	0,18
E/A	1,59	0,32	1,71	0,48	1,55	0,40	2,30	0,67	1,75	0,52

Gráfico 8 - Média e desvio padrão do pico E

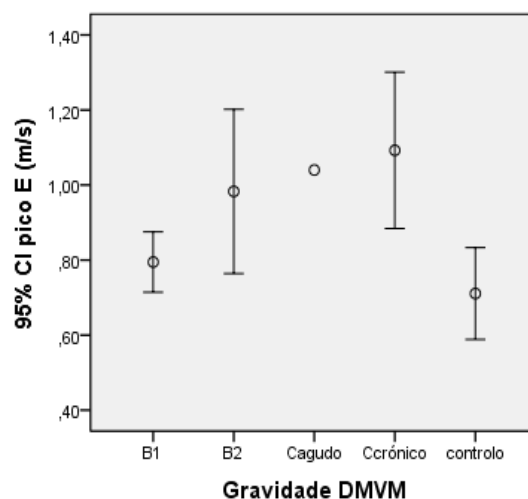


Gráfico 9 - Média e desvio padrão do pico A

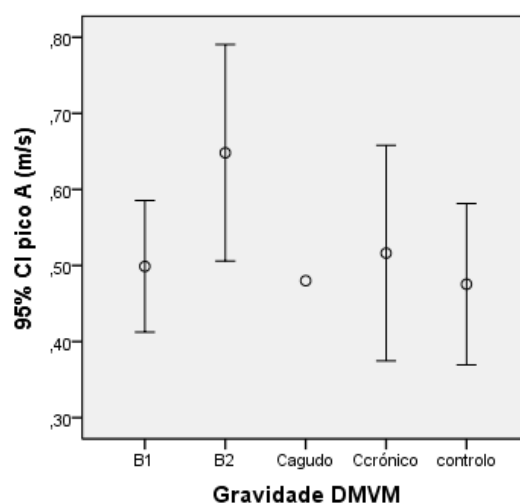


Gráfico 10 - Média e desvio padrão do rácio E/A

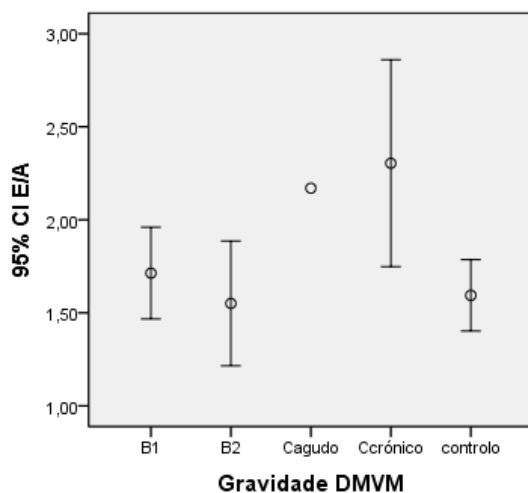
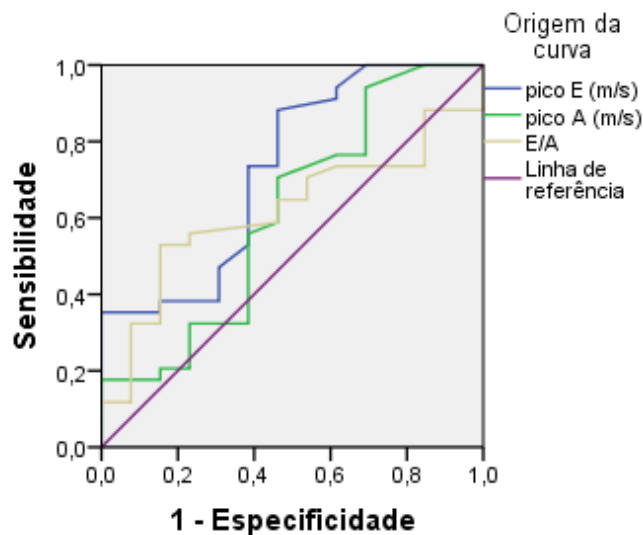


Tabela 10 - Área sob a curva para o pico E, o pico A e o rácio E/A (valores aproximados à centésima).

Variáveis de resultado de teste	Área Sob a Curva	Erro Padrão	p	Intervalo de Confiança 95% assintótico	
				Limite inferior	Limite superior
Pico E (m/s)	0,73	0,09	0,02	0,56	0,90
Pico A (m/s)	0,61	0,10	0,24	0,42	0,81
E/A	0,62	0,08	0,22	0,45	0,78

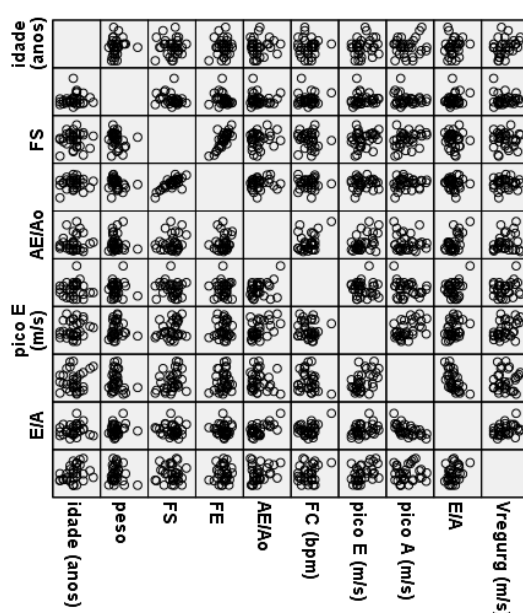
Gráfico 11 - Curva ROC para o pico E, pico A e rácio E/A



3.3.9. Correlação entre os parâmetros medidos

Para determinar se um aumento da velocidade do fluxo transmitral (pico E, pico A e/ou E/A) se correlaciona com a idade, a FC, a FS ou a FE, foi conduzido um teste de correlação de Spearman. Os resultados demonstraram que nenhuma das variáveis consideradas se correlaciona com a velocidade do fluxo transmitral, quer seja o pico E, o pico A ou o rácio E/A, como se pode confirmar pelo gráfico 12.

Gráfico 12 - Matriz de dispersão de idade: peso : FS : FE : FC : AE/Ao : velocidade do fluxo de regurgitação : pico E : pico A: rácio E/A



3.4. Discussão

3.4.1. Caracterização epidemiológica da amostra

A doença mixomatosa da válvula mitral, sendo classificada como degenerativa, é típica de cães geriátricos (Haggstrom et al., 2004). Por isso, tal como seria de esperar, a média de idades do grupo teste (12,2 anos) é superior à do grupo controlo (8,7 anos). Além disso, como esperado, uma vez que são as raças pequenas que têm predisposição para a doença, a média do peso do grupo teste (7,300 Kg) é menor que do grupo controlo (30,530 Kg). Sendo uma doença tão frequentemente encontrada na população geriátrica, é fundamental a monitorização cardíaca, em especial, desta classe etária de cães, mas também de cães

predispostos por raça, nomeadamente através de auscultação cardíaca e, em caso de suspeita, de ecocardiografia, tal como recomendado pelo ACVIM (Atkins et al., 2009).

No que diz respeito ao género, neste estudo o número de doentes fêmeas (n=17) foi idêntico ao número de machos (n=17), pelo que não permite concluir, ao contrário do descrito na literatura (Haggstrom et al., 2010; Abbott, 2016), que a DMVM é mais prevalente no género masculino. Este resultado pode dever-se ao número reduzido de cães em estudo, mas também pode refletir a real inexistência de predisposição associada ao género, como outro estudo já o sugeriu (Borgarelli et al., 2008).

Verificou-se ainda que os machos com a doença apresentavam uma idade, em média, menor que as fêmeas (tabela 3). Quando se considera as classes de gravidade da DMVM, verificou-se que na classe de doença mais ligeira (B1) os machos têm uma idade, em média, significativamente inferior às fêmeas. Embora este seja o estadio mais ligeiro da doença, estes exames ecográficos não foram realizados exatamente no momento de diagnóstico, pois a maioria dos cães do estudo apresentaram-se para controlo da DMVM previamente diagnosticada. Deste modo, com este estudo não é possível confirmar ou negar a consideração de que os machos têm tendência para desenvolver a doença mais cedo que as fêmeas (Haggstrom et al., 2010).

Ainda no que diz respeito à idade, considerando apenas a classe de gravidade da DMVM, não parece haver nenhuma relação com a gravidade da doença. Contudo, considerando que esta é uma doença progressiva e crónica, seria de esperar que quanto mais grave fosse a doença, maior fosse a média de idades dos indivíduos. Este resultado é muito provavelmente causado pela reduzida amostra populacional, principalmente dos grupos B2, C crónico e C agudo.

3.4.2. Frequência cardíaca

A amostra populacional estudada apresentou uma frequência cardíaca, em média, dentro do intervalo de referência para a espécie canina (Abbott, 2016). Além disso, os resultados demonstram que a frequência cardíaca é maior no grupo teste que no grupo controlo e tanto maior quanto mais grave é a DMVM, excluindo a classe C agudo.

A frequência cardíaca foi maior no grupo teste comparativamente ao grupo controlo pois, tal como referido em literatura (Abbott, 2000; Haggstrom et al., 2010; Rasmussen et al., 2012; Abbott, 2016), os cães com DMVM têm tendência para desenvolver taquicardia sinusal, que será tanto mais marcada quanto mais grave a regurgitação mitral. Isto justifica também o aumento da FC média da classe de doença mais ligeira para a mais grave. Contudo, os resultados da classe C agudo, por possuir apenas um indivíduo, não permitiram tirar conclusões quanto à FC nesta classe.

Além disso, o grupo teste é constituído maioritariamente por cães de pequeno porte e o grupo de controlo possui mais cães de porte médio a grande, o que influenciou a FC média nestes grupos, pois é reconhecido que os cães de pequeno porte têm maior FC que os cães de porte médio e grande (Haggstrom et al, 2010; Abbott, 2016).

3.4.3. Fração de encurtamento (FS) e fração de ejeção (FE)

A média da FS da amostra populacional revelou um valor fora do intervalo de referência (33-45%) (Haggstrom et al., 2010), em grande parte influenciado pelos indivíduos do grupo teste.

Como seria de esperar, o grupo teste teve, em média, maior FS que o grupo controlo, isto porque, geralmente, os cães com DMVM apresentam movimento hipercinético do ventrículo esquerdo, representado pelo aumento da FS, já que nestes doentes há aumento da pré-carga e diminuição da pós-carga. Portanto, a regurgitação da válvula mitral representa um escape para o sangue ejetado e uma diminuição da resistência à ejeção do sangue durante a sístole ventricular, originando uma contração exagerada por parte do ventrículo esquerdo, que resulta em valores de FS > 50%. Deste modo, um aumento da FS não representa um aumento da contratilidade, mas indica que as condições de enchimento do coração foram alteradas (Abbott, 2000).

No entanto, no grupo teste verificou-se a existência de cães com valor de FS <50%. Mais especificamente, na classe B1 verificaram-se oito casos, na classe B2 verificou-se apenas um caso e na classe C crónico verificaram-se quatro casos. Considerando que os cães com DMVM que têm comprometimento da contratilidade miocárdica têm uma FS dentro do intervalo de referência ou inferior a este, nem todos estes casos são suspeitos de comprometimento da contractilidade miocárdica, pois nem todos apresentavam valores de FS considerados normais para um cão saudável. A classe B1 apresentou seis casos em que a FS estava dentro do intervalo normal. Este facto pode dever-se a uma verdadeira perda da contractilidade ou, muito provavelmente, apenas por serem casos de DMVM ligeira em que o orifício de menor resistência oferecido pela regurgitação da válvula mitral ainda não é suficientemente significativo para afetar a hemodinâmica do ventrículo esquerdo e, portanto, os cães apresentam valores normais. Já a classe B2 apresentou apenas um caso em que isto se verifica, enquanto a classe C crónico apresentou dois casos.

Por outro lado, no grupo controlo encontraram-se 5 indivíduos com FS acima do intervalo de referência. Estes valores podem dever-se a aumento da pré-carga ou diminuição da pós-carga (Boon, 2006), embora nenhuma alteração cardíaca tenha sido observada nestes animais, ou, em última instância, a um erro na medição.

Quanto à FE obteve-se uma média para o grupo teste maior que no grupo controlo, bem como uma FE tanto maior quanto maior a gravidade da DMVM. Estes resultados podem refletir a adaptação do músculo cardíaco ao aumento da pré-carga, isto é, maior força de contração miocárdica. Este resultado pode ser explicado pelo desenvolvimento de mecanismos compensatórios cardíacos, nomeadamente o aumento de força de contração e a hipertrofia ventricular, consequente do aumento da pré-carga, tal como explica a lei de Frank-Starling (Haggstrom et al., 2004). Por outro lado, esta situação contraria a ideia de que quando mais grave a regurgitação mitral, menor o volume de sangue que é efetivamente ejetado para a aorta. Este resultado também poderá ser explicado pelo método de medição da FE utilizado (método de Teicholz) não ser o mais preciso. De facto, existem outros métodos de medição da FE que são mais fidedignos, como por exemplo o método de Simpson, que para tirar conclusões mais precisas e corretas acerca da variação da FE consoante a gravidade da regurgitação mitral teriam que ser utilizados.

Embora os valores de referência para a FE estejam definidos de acordo com a raça, considerando que todos os cães no estudo apresentavam FE > 45%, pode-se concluir que todos os indivíduos apresentavam valores normais.

3.4.4. Rácio AE/Ao

Conforme o esperado, o rácio AE/Ao foi maior, em média, no grupo teste do que no grupo controlo e é tanto maior quanto mais grave é a DMVM, isto porque, quanto mais grave é a DMVM, maior o volume de sangue regurgitado, maior a pré-carga e, portanto, maior a dilatação atrial esquerda (Haggstrom et al., 2010).

3.4.5. Velocidade do fluxo de regurgitação mitral

A classe C crónico é a que apresenta, em média, maior pico de velocidade do jato de regurgitação mitral, enquanto a classe B2 é a que apresenta menor pico de velocidade, com valor médio muito próxima da classe B1.

O pico de velocidade do jato de regurgitação mitral pode ser usado para estimar o gradiente de pressão entre as duas câmaras cardíacas, neste caso entre o átrio esquerdo e o ventrículo esquerdo. Quanto menor o pico de velocidade do jato de regurgitação mitral registado pelo Doppler contínuo, maior a pressão no átrio esquerdo, logo mais grave é regurgitação mitral. Estes resultados diferem dos esperados, uma vez que seria expectável que o pico de velocidade do jato de regurgitação mitral fosse menor nas classes de maior gravidade. Para estes resultados, contribui possivelmente a pequena amostra utilizada,

principalmente nas classes C crónico e C agudo. Além disso, a medição do pico da velocidade do jato de regurgitação não é considerada um método fiável para avaliação da gravidade de uma regurgitação, particularmente na regurgitação mitral (Ware, 2011)

Por outro lado, o perfil do jato de regurgitação mitral permite uma avaliação qualitativa da gravidade da regurgitação mitral. Considera-se que um jato de regurgitação denso e com perfil assimétrico é indicativo de uma regurgitação grave (Boon, 2006).

3.4.6. Pico E

Verificou-se que a velocidade da onda E na amostra estudada é, em média, tanto maior quanto maior a gravidade da doença (tabela 10), tal como seria de esperar de acordo com estudos realizados previamente no Homem (Thomas, Foster & Schiller, 1998).

Contudo, estatisticamente as diferenças entre as classes de gravidade da DMVM quanto à velocidade do fluxo transmitral não são exatamente as esperadas. Por exemplo, seria de esperar que uma vez encontradas diferenças significativas entre o grupo B1 e o controlo quanto ao pico E, que essas diferenças também fossem significativas quando comparado o grupo controlo com os restantes grupos. Esta aferição pode-se fazer também para o rácio E/A. Estes resultados devem-se, provavelmente, à reduzida dimensão da amostra, principalmente quando se considera a subdivisão em grupos de acordo com a gravidade. Enquanto o grupo B1 tem 17 indivíduos, o grupo B2 e o grupo C crónico só têm 8 indivíduos cada e o grupo C agudo apenas tem um indivíduo. Desta forma, as médias obtidas são pouco representativas da população e, por isso, poucas conclusões se podem daqui extrair sobre a variação destes parâmetros consoante a classe de gravidade da DMVM.

Por outro lado, considerando apenas os cães com pico $E > 1\text{m/s}$ (Kienle & Thomas, 2015), indicativo de regurgitação mitral grave, verificam-se dois casos na classe B1, três na B2, cinco na C crónico e no único doente da classe C agudo. Contudo, estes valores também podem ser indicativos de insuficiência cardíaca congestiva esquerda, anemia grave e podem ser observados em algumas taquicardias. Para além destes diagnósticos diferenciais, em casos de *shunt* cardíaco da esquerda para a direita esta situação também se pode verificar (Mattoon & Nyland, 2015), embora esta hipótese não se possa aplicar aqui, uma vez que todos os cães com doença cardíaca congénita foram excluídos do estudo. Os casos verificados na classe B1, embora colocados no grupo com uma regurgitação mitral mais ligeira, já apresentavam lesões ecográficas, observadas em modo bidimensional, consideradas pelo imagiologista como sendo graves e com regurgitação significativa, além de que num dos casos também havia um ligeiro prolapso do folheto septal da válvula mitral associado. Como seria expectável, mais de metade dos indivíduos na classe C crónico e o

único indivíduo da classe C agudo apresentaram pico $E > 1\text{m/s}$, confirmando a maior gravidade da regurgitação mitral.

A medição do pico E parece ser um instrumento de diagnóstico a ter em consideração, pois observou-se que a velocidade do pico E aumenta em proporção com a gravidade da regurgitação mitral. Contudo, a área sob a curva para o pico E ($AUC = 0,729$) revela que este é um teste pouco preciso. Embora todos os testes evidenciem uma $AUC > 0,5$, os valores não indicam que sejam bons instrumentos de diagnóstico. Segundo literatura (Oliveira, 2014), para que determinado teste tenha interesse clínico a AUC deve ser maior que 0,8. O mau desempenho na medição do pico E na classificação da DMVM é também evidenciado pelo gráfico 11, onde a curva ROC para qualquer das variáveis consideradas encontra-se muito distante do canto superior esquerdo, uma vez que para um bom sistema de classificação verificar-se-ia exatamente o contrário, isto é, um teste de diagnóstico é tanto mais exato, quanto mais a curva ROC se aproxima do canto superior esquerdo do gráfico.

Ademais, o *cutoff* encontrado oferece uma sensibilidade razoável (73,5%), mas com uma grande probabilidade de falsos positivos e maior probabilidade de falsos negativos, já que a especificidade é de 53,8%.

Portanto, este resultado não oferece segurança na utilização deste método como único no diagnóstico de DMVM, tendo maior utilidade como método complementar.

3.4.7. Pico A

Quanto ao pico A, não se observou aumento ou diminuição de acordo com a gravidade da DMVM. Contudo, mais uma vez, os resultados são altamente influenciados pelo número de indivíduos em estudo e, particularmente, em cada classe.

No teste ROC, o valor de significância para o pico A é $> 0,05$, o que demonstra a pouca exatidão da utilização desta medição no diagnóstico de DMVM, ou seja, indica que a utilização deste teste não é melhor que um diagnóstico ao acaso. Além disso, também a curva ROC é indicativa de que este não é um bom teste de diagnóstico, uma vez que a curva intersesta a linha diagonal e passa muito longe do canto superior esquerdo do gráfico.

3.4.8. Rácio E/A

Ao contrário do descrito em literatura, não se observou correlação negativa entre o rácio E/A e a idade, isto é, o rácio tender a diminuir com a idade (Abbott, 2016). Este resultado pode, igualmente, dever-se à reduzida amostra populacional.

Ademais, observou-se um valor de rácio $E/A < 1$ num dos indivíduos do grupo de teste, o que não vai de encontro com os valores de referência para o cão, que indicam que este parâmetro deve ser sempre maior que um (Abbott, 2016). Neste indivíduo, este valor verificou-se como consequência de uma velocidade do pico A superior à velocidade do pico E, o que pode indicar a existência de disfunção diastólica. Quando o relaxamento miocárdico está comprometido, há diminuição do pico de velocidade no início da diástole (pico E), aumento da velocidade A, diminuição do rácio E/A , aumento do tempo de desaceleração e tempos de relaxamento isovolumétrico aumentados. Este padrão pode ser observado em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica ou hipertensão (Abbott, 2016), sendo que neste caso apenas a hipótese de hipertensão se pode aplicar, já que à ecografia não se observou nenhuma alteração da espessura do músculo miocárdico.

Verificou-se que a classe C crónico foi a que evidenciou, em média, maior rácio E/A , embora não se observe, como no pico E, um aumento com a gravidade da DMVM.

No teste ROC, o valor de significância para o rácio E/A é $> 0,05$ e a curva ROC (gráfico 11) intersecta a linha horizontal. Estes resultados indicam que a utilização deste teste não é melhor que um diagnóstico ao acaso e, portanto, não é um bom teste de diagnóstico.

3.5. Limitações

Como limitações, este estudo apresentou uma amostra reduzida, o que provavelmente influenciou os resultados e não permitiu tirar conclusões precisas sobre a utilidade deste método no diagnóstico da DMVM.

Também o tempo de consulta foi limitado, uma vez que os exames foram realizados na sequência de consultas normais de diagnóstico ou rotina, não permitindo a realização de mais que uma medição de cada parâmetro. Se tal fosse realizado, poderia ter-se obtido uma média para cada valor, o que criaria valores mais fidedignos e permitiria tirar conclusões de maior valor.

Outra condição do estudo que não foi possível controlar foi a eventual terapêutica que estava previamente instituída em alguns dos cães do estudo. A medicação poderá ter influenciado a hemodinâmica cardíaca, nomeadamente a pré-carga, a pós-carga e a contratilidade.

Adicionalmente, para além destas medições, seria também proveitoso medir a velocidade de desaceleração da onda E, mas tal não foi possível por problemas técnicos referentes ao ecógrafo.

3.6. Conclusão

A DMVM é a doença cardíaca adquirida mais comum na espécie canina e é também uma doença que denota uma grande variação do quadro clínico e do prognóstico entre os doentes. Portanto, é fundamental conhecê-la melhor e classificar os doentes de acordo com a gravidade da regurgitação mitral, permitindo o acompanhamento médico mais personalizado e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Neste estudo foi possível demonstrar a utilidade da medição da velocidade do fluxo transmitral no diagnóstico da DMVM como método complementar. Contudo, não foi possível, como pretendido, demonstrar a sua utilidade na classificação dos pacientes consoante a gravidade da doença.

Mais estudos nesta área serão necessários para avaliar a utilidade da medição do fluxo transmitral com amostras mais representativas da população e com um estudo mais pormenorizado para que conclusões mais definitivas se possam tirar sobre a matéria.

4. Bibliografia

- Abbott, J.A. (2000) *Small animal cardiology secrets*. (1ª edição) Filadélfia: Hanley & Belfus Inc.
- Abbott, J. (2016). Acquired valvular disease. In F.W.K. Smith, L.P. Tilley, M. Oyama & M.M. Sleeper (Eds.). *Manual of canine and feline cardiology* (5ª edição). (p.111-140). Elsevier.
- Arndt, J.W., Reynolds, C.A., Singletary, G.E., Connolly, J.M., Levy, R.J., Oyama, M.A. (2009). Serum serotonin concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1208-1213 .
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., Keene, B., Luis-Fuentes, V., Stepien, R. (2009). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of canine chronic valvular heart disease. – ACVIM Consensus Statement. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1142-1150.
- Atkins, C.E, Haggstrom, J. (2012). Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 165-184.
- Atkins, C., Keene, B.W., Brown, W.A., Coats, J.R., Crawford, M.A., DeFrancesco, T.C., Edwards, N.J., Fox, P.R., Lehmkuhl, L.B., Luethy, M.W., Meurs, K.M., Petrie, J.P., Pipers, F.S., Rosenthal, S.L., Sidley, J.A., Straus, J.H. (2007). Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 231,1061-1069.
- Bernay, F., Bland, J.M., Haggstrom, J., Baduel, L., Combes, B., Lopez, A., Kaltsatos, V. (2010). Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(2), 331-341.
- Bonagura, J. D. (2014). Introduction to Echocardiography. *Proceedings do 4to Congresso ECVECCS Emergencia y cuidados critico veterinários, Salinas, Equador, 2014*.
- Boon, J.A. (2006). *Manual of Veterinary Echocardiography* (1ª edição). Iowa (USA), Blackwell Publishing.
- Borgarelli, M., Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 93-101.
- Borgarelli M., Haggstrom, J. (2010) Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice*, 40, 651-663.
- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R.A., Chiavegato, D., Poggi, M., Bellino, C., La Rosa, G., Zanatta, R., Haggstrom, J., Tarducci, A. (2008) Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 120-128.
- Borgarelli M., Zini, E., D'Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R.A., Chiavegato, D., Tursi, M., Prunotto, M., Haggstrom, J. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology*, 21, 61-67.

- Boswood, A. (2007). Is it in failure? The transition from the compensated to decompensated state. *Proceedings do World Small Animal Veterinary Association. Sydney, Australia, 2007.*
- Boswood, A. (2008). Valvular heart disease in the dog. *Veterinary Focus*, vol. 18 (3), 25-31.
- Buchanan, J.W. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, vol. 21, p.75-106.
- Chetboul, V., Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 127-148.
- Connell, P. S., Han, R. I., Grande-Allen, J. (2012) Differentiating the aging of the mitral valve from human and canine myxomatous degeneration. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 31-45.
- Corcoran B.M., Black, A., Anderson, H., McEwan, J.D., French, A., Smith, P., Devine, C. (2004). Identification of surface morphologic changes in the mitral valve leaflets and chordate tendineae of dogs with myxomatous degeneration. *American Journal of Veterinary Research*, 65 (2), 198-206.
- Crosara, S., Borgarelli, M., Perego, M., Haggstrom, J., La Rosa, G., Tarducci, A., Santilli, R.A. (2010) Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Australian Veterinary Journal*, 88 (10), 386-392.
- Culshaw, G. J., French, A.T., Han, R.I., Black, A., Pearson, G.T., Corcoran, B.M. (2010) Evaluation of innervations of the mitral valves and the effects of myxomatous degeneration in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 71 (2), 194-202.
- Di Marcello, M., Terzo, E., Locatelli, C., Palermo, V., Sala, E., Dall'Aglio, E., Bussadori, C.M., Spalla, I., Brambilla, P.G. (2014). Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 1206-1213.
- Doiguchi, O., Takahashi, T. (2000). Examination of quantitative analysis and measurement of the regurgitation rate in mitral valve regurgitation by the "proximal isovelocity surface area" method. *Journal of Veterinary Medical Science*, 62, 109-112.
- Ebisawa, T., Ohta, Y., Funayama, M., Yamano, S., Mizuno, M., Mizuno, T., Kasuya, A., Sawada, T., Lee, J., Mizukoshi, T., Uechi, M. (2013). Plasma atrial natriuretic peptide is an early diagnosis and disease severity marker of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Research in Veterinary Science*, 94, 717-721.
- Fox, P.R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 103-126.
- Gross, L., Kugel, M.A. (1931). Topographic anatomy and histology of the valves in the human heart. *The American Journal of Pathology*, 7(5), 445-474.
- Haggstrom, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jons, O., Smith, S., Swift, S., Borgarelli, M., Gavaghan, B., Kresken, J.G., Patteson, M., Ablad, B., Bussadori, C.M., Glaus, T., Kovacevic, A., Rapp, M., Santilli, R.A., Tidholm, A., Eriksson, A., Belanger, M.C., Deinert, M., Little, C.J.L., Kvart, C., French, A., Ronn-Landbo, M., Wess, G., Eggertsdottir, A., Lynne O'Sullivan, M., Shneider, M., Lombard, C.W., Dukes-McEwan, J., Willis, R., Louvet, A., DiFruscia, R. (2008). Effect of Pimobendan or Benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure

caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1124-1135.

- Haggstrom, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jons, O., Smith, S., Swift, S., Borgarelli, M., Gavaghan, B., Kresken, J.G., Patteson, M., Ablad, B., Bussadori, C.M., Glaus, T., Kovacevic, A., Rapp, M., Santilli, R.A., Tidholm, A., Eriksson, A., Belanger, M.C., Deinert, M., Little, C.J.L., Kvart, C., French, A., Ronn-Landbo, M., Wess, G., Eggertsdottir, A., Lynne O'Sullivan, M., Shneider, M., Lombard, C.W., Dukes-McEwan, J., Willis, R., Louvet, A., DiFruscia, R. (2013). Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or benazepril: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 1441-1451.
- Haggstrom, J., Kvart, C., Hansson, K. (1995). Heart sounds and murmurs: changes related to severity of chronic valvular disease in the Cavalier King Charles Spaniel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9, 75-85.
- Haggstrom, J., Kvart, C., Pedersen, H.D. (2010). Chapter 201: Acquired valvular heart disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.). *Textbook of veterinary internal medicine: vol.2* (7ª edição). (p.1022-1039). Canada: Saunders, Elsevier Inc.
- Haggstrom, J., Pedersen, H. D., Kvart, C. (2004). New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Veterinary Clinician of Small Animal*, 34, 1209-1226.
- Hezzel, M.J., Boswood, A., Moonarmart, W., Elliott, J. (2012). Selected echocardiographic variables change more rapidly in dogs that die from myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 269-279.
- Ishikawa, T., Fukushima, R., Suzuki, A., Miyaishi, Y., Nishimura, T., Hira, S., Hamabe, L., Tanaka, R. (2011). Echocardiographic estimation of left atrial pressure in beagle dogs with experimentally-induced mitral valve regurgitation. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 73(8), 1015-1024.
- Kienle, R.D., Thomas, W.P. (2015). Chapter 8: Echocardiography. In J.S. Mattoon & T.G. Nyland. *Small Animal Diagnostic Ultrasound* (3ª edição). (p.217-331). Missouri: Elsevier Inc.
- Kittleson, M.D., Brown, W.A. (2003). Regurgitant fraction measured by using the proximal isovelocity surface area method in dogs with chronic myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 84-88.
- Kittleson, M.D. (2015). The Merck Veterinary Manual: diagnosis of heart disease. Acedido a 17 de Setembro de 2016, disponível em: www.merckvetmanual.com/mvm/circulatory_system/heart_disease_and_heart_failure/diagnosis_of_heart_disease.html
- Kvart, C., Haggstrom, J., Pedersen, H.D., Hansson, K., Eriksson, A., Jarvinen, S., Tidholm, A., Bsenko, K., Ahlgren, E., Ilves, M., Ablad, B., Falk, T., Bjerkas, E., Gundler, S., Lord, P., Wegeland, G., Adolfsson, E., Corfitzen, J. (2002). Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 80-88.
- LIVE (Long-term Investigation of Veterinary Enalapril) Study Group (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213 (11), 1573-1577.

- Ljungvall, I., Hoglund, K., Lilliehook, I., Oyama, M.A., Tidholm, A., Tvedten, H., Haggstrom, J. (2013). Serum serotonin concentration is associated with severity of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 1105-1112.
- Ljungvall, I., Rishniw, M., Porciello, E., Ferasin, L., Ohad, D.G. (2014). Murmur intensity in small breed dogs with myxomatous mitral valve disease reflects disease severity. *Journal of Small Animal Practice*, 55, 545-550
- Lombard, C.W., Jöns, O., Bussadori, C.M.; for the VetSCOPE Study. (2006). Clinical efficacy of pimobendan versus benazepril for the treatment of acquired atrioventricular valvular disease in dogs. *Journal of American Animal Hospital Association*, 42(4), 249–261.
- Lord, P., Hansson, K., Kvart, C., Haggstrom, J. (2010). Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *Journal of Small Animal Practice*, 51(4), 210-218.
- Lundin, T., Kvart, C. (2010). Evaluation of Swedish breeding program for cavalier king charles spaniels. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52 (1), 54.
- Madsen, M. B., Olsen, L.H., Haggstrom, J., Hoglund, K., Ljungvall, I., Falk, T., Wess, G., Stephenson, H., Dukes-McEwan, J., Chetboul, V., Gouni, V., Proschowsky, H. F., Cirera, S., Karlskov-Mortensen, P., Fredholm, M. (2011). Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in cavalier king Charles spaniels. *Journal of Heredity*, 102 (suppl.1), 62-67.
- Madron, E., King, J.N., Strehlau, G., White, R.V. (2011). Survival and echocardiographic data in dogs with congestive heart failure caused by mitral valve disease and treated by multiple drugs: a retrospective study of 21 cases. *Canada Veterinary Journal*, 52, 1219-1225.
- Mangklabruks, T., Surachetpong, A.D. (2014). Plasma and platelet serotonin concentrations in healthy dogs and dog with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16, 155-162.
- Oliveira. A.G. (2014). Bioestatística descodificada: biostatística, epidemiologia e investigação. (2ª edição). Lisboa: Lidel – edições técnicas, Lda.
- Olsen, L., Fredholm, M., Pedersen, H. (1999). Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapsed in Dachshunds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 448-456.
- Olsen L.H., Mow, T., Koch, J., Pedersen H.D. (1999). Heart rate variability in young, clinically healthy Dachshunds: influence of sex, mitral valve prolapsed status, sampling period and time of day. *Journal of Veterinary Cardiology*, 1 (2), 7-16.
- Oyama, M.A., Sisson, D.D., Bulmer, B.J., Constable, P.D. (2004). Echocardiographic estimation of mean left atrial pressure in a canine model of cute mitral valve insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 667-672.
- Orton, E.C., Lacerda, C.M.R., MacLea, H.B. (2012). Signaling pathways in mitral valve degeneration. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 7-17.
- Parker, H. G., Kilray-Glynn, P. (2012) Myxomatous mitral valve disease in dogs: does size matter?. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 19-29.

- Petric, A. D. (2015). Mixomatous mitral valve disease in dogs: an update and perspectives. *Macedonian Veterinary Review*, 38 (1), 13-20.
- Peddle, G.D., Singletary, G.E., Reynolds, C.A., Trafny, D.J., Machen, M.C., Oyama, M.A. (2012). The effect of torasemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 253-259.
- Pouchelon, J.L., Jamet, N., Gouni, V., Tissier, R., Serres, F., Sampedrano, C.C., Castaignet, M., Lefebvre, H.P., Chestboul, V. (2008). Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with mitral valve disease: a retrospective study of 141 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 905-914.
- Rasmussen, C.E., Falk, T., Zois, N.E., Moesgaard, S.G., Haggstrom, J., Pedersen, H.D., Ablad, B., Nilsen, H.Y., Olsen, L.H. (2012). Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 76-84.
- Sargent, J., Muzzi, R., Mukherjee, R., Somarathne, S., Schranz, K., Stephenson, H., Connolly, D., Brodbelt, D., Fuentes, V. L. (2015). Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, 1-12.
- Serres, F., Chestboul, V., Tissier, R., Sampedrano, C.C., Gouni, V., Nicolle, A.P., Pouchelon, J.L. (2007). Chordae tendineae rupture in dogs with degenerative mitral valve disease: prevalence, survival and prognostic factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 258-264.
- Stewart, J.A., Wei, C., Brower, G.L., Rynders, P.E., Hanks, G.H., Dillon, A.R., Lucchesi, P.A., Janicki, J.S., Dell'Italia, L.J. (2003). Cardiac mast cell- and chymase-mediated matrix metalloproteinase activity and left ventricular remodeling in mitral regurgitation in the dog. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 35, 311-319.
- Suzuki, R., Matsumoto, H., Teshima, T., Koyama, H. (2013). Clinical assessment of systolic myocardial deformations in dogs with chronic mitral valve insufficiency using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Journal of Veterinary Cardiology*, 15, 41-49.
- The BENCH Study Group (1999). The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: results of a multicentre, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, long-term clinical trial. *Journal of Veterinary Cardiology*, 1(1), 7-18.
- Thomas, L., Foster, E., Schiller, N.B. (1998). Peak mitral inflow velocity predicts mitral regurgitation severity. *Journal of American College of Cardiology*, 31(1), 174-179.
- Uechi, M., Matsuoka, M., Kuwajima, E., Kaneko, T., Yamashita, K., Fukushima, U., Ishikawa, Y. (2003). The effects of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Medicine and Science*, 65 (10), 1057-1061.
- Ware, W. (2011). Overview of echocardiography. In Ware, W. Cardiovascular disease in small animal medicine (1ª edição). Londres: Manson Publishing Ltd.
- Wesselowski, S., Borgarelli, M., Menciotti, G., Abbott, J. (2015). Echocardiographic anatomy of the mitral valve in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, 97-106.